설명서작성년월일: 2015.04.28

설명서개정년월일: 2024.01.04

전문의약품, 희귀의약품

빈다켈® 캡슐 20 mg (타파미디스메글루민염)

Vyndaqel® Capsules 20 mg (tafamidis meglumine)

[원료약품의 분량]

1 캡슐 (969.7 mg) 중,

- 유효성분: 타파미디스메글루민염(미분화) (타파미디스로서 12.2 mg) (별규).....20 mg
- 첨가제(타르색소): 청색 1호
- 기타 첨가제: 폴리에틸렌글리콜400, 소르비탄올레에이트, 폴리소르베이트80, 젤라틴, 소르비톨스페셜글리세린블렌드, 황색산화철, 산화티탄, 정제수

[성상]

흰색-분홍색의 현탁액이 든 노란색의 불투명한 장방형의 캡슐제

[효능· 효과]

트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 (이 약은 1 단계 증후성 다발신경병증 성인 환자에서 말초신경 손상을 지연시킨다.)

[용법· 용량]

이 약은 권장용량으로 1 일 1 회, 1 회 20 mg 경구투여한다.

이 약은 경구 투여제제로 연질 캡슐을 으깨거나 자르지 않고 통째로 삼킨다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

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.

1. 투여시 고려사항

1) 트랜스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증 환자의 관리에 대한 지식이 충분한 의사가 치료를 시작하고, 이러한 의사의 감독하에 치료가 유지되어야 한다.

2) 이 약은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증환자의 표준치료법(대증요법 포함)에 추가하며, 의사는 환자를 모니터링하고 표준치료의 일부로서 간이식을 포함한 다른 치료의 필요성에 대하여 평가를 계속하여야 한다.

3) 장기 이식에 이 약 사용에 관한 자료가 없으므로, 장기 이식을 받은 환자에서 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

2. 간장애 환자

1) 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

[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 소르비톨(E420)이 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

트렌스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증(ATTR-PN)은 희귀 질환이다.

전체 임상자료는 이 약을 1일 20 mg 투여받은 ATTR-PN 환자 127명의 자료를 반영하고 있으며, 이 환자들에서 평균 노출기간은 538일(15일-994일)이었다. 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증이었다.

ATTR-PN 환자군에서 확인된 이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 아래의 통상적인 빈도 분류 기준에 따라 나열되었다:

매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100).

이중 눈가림, 위약대조, ATTR-PN 제3상 임상시험(Fx-005)에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

기관계	매우 흔하게
감염	요로감염 질감염
위장관계	설사 상복부 통증

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 타파미디스의 비결합율이 간장애 환자에서 더 높았기 때문이다. 간장애 환자의 경우 건강한 성인에 비하여 트랜스티레틴 수치가 낮기 때문에, 표적 단백질인 트렌스티레틴에 대한 이 약의 화학량론이 트렌스티레틴 4합체의 안정화에 충분하므로 이 약의 용량조절이 필요하지 않다.

2) 중증 간장애 환자들에서 이 약에 대한 노출은 알려진 바 없다.

3) 신장애 환자를 대상으로 하는 임상시험은 실시되지 않았다.

4) 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 이 약을 14일간 1일 1회, 1회 20 mg을 투여한 후 미다졸람(CYP3A4의 기질) 7.5 mg을 투여하였을 때, 이 약의 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[P-gp]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 IC_{50} = 1.16 μM로 억제하였으므로, 이 수송체의 기질인 약물 (예: 메토트렉세이트, 로수바스타틴, 이매티닙)과 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성이 있다. 건강한 참가자를 대상으로 한 임상시험에서, 타파미디스 1일 61 mg을 다회투여후 BCRP의 기질인 로수바스타틴의 노출이 약 2배 증가했다.

(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; 비스테로이드성소염진통제(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 약은 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

동물시험에서 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

집단 약동학 시험 결과, 만 65세 이상의 환자는 만 65세 미만의 환자에 비하여 항정상태에서의 겉보기 경구청소율이 평균 15% 낮았다. 그러나, 젊은 피험자들과 비교하면 평균 C_{max} 및 AUC증가가 20% 미만으로 청소율의 차이는 임상적으로

유의미하지 않았다.

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 치환된결과일 수 있다. 갑상선 기능장애의 임상적 소견은 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량 투여의 임상 경험은 매우 적다. 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 투여된 이 약의 최고용량은 480 mg 단회투여였다. 이 용량에서 투여 관련 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. 기타

1) 비임상시험 중 안전성약리, 수태능 및 초기배 발생, 유전독성, 발암성 시험에서 특별한 위험성은 보고되지 않았다. 2년간의 랫드 발암성 시험에서, 이 약 임상용량 20mg의 사람 AUC기준 최대 61배 노출에서 신생물 발생증가의 증거는 없었다. 이 약 임상용량 20mg의 사람 AUC기준 최대 33배 노출에서 26주간 매일투여된 형질전환(Tg)-rasH2 마우스의 경우, 신생물 발생증가의 증거는 없었다. 이 시험에서, 형질전환(Tg)-rasH2 마우스의 경우 이 약 임상용량 20mg의 14배 이상에 해당하는 용량 수준에서, 신장(신장증) 및 간(중심소엽 비대 및 단세포 괴사)에서 유의미한 비-신생물성 병변이 관찰되었다.

2) 서로 다른 종을 이용한 반복투여 독성 및 발암성 시험에서 독성 표적장기는 간 및/또는 신장으로 나타났다. 간에 대한 영향은 이 약 20mg 용량 사람 노출의 약 2.5배 이상에서 나타났으며, 일반적으로 가역적이었다. 신장증은 90 mg/kg/day의 수컷 형질전환(Tg)-rasH2 마우스에서만 더 높은 발생율 및 중증도를 보였으며, 30 mg/kg/day이하에서는 관찰되지 않았다(이 약 임상용량 20 mg의 사람 항정상태 AUC_{24}의 9.6배이하에 해당하는 AUC_{24}).

3) 생식발생독성

(1) 랫드의 모든 투여용량에서 수태능, 생식력 또는 교배 행동에 대한 이 약의 이상반응 증거는 없었다. 시험된 최고용량에서 생식에 대한 영향이 없었으므로, 이 약 생식독성에 대한 부계 및 모계 무해용량(NOEL)은 30 mg/kg/day이상이며 (사람에서 4.8 mg/kg/day 이상용량), 이 약 임상용량 20 mg의 27배 이상이다.

(2) 토끼의 배태자 발생독성 시험에서, 골격 기형 및 변형, 일부 암컷에서 유산의 근소한 증가와 태자 체중감소가 이 약 임상용량 20mg의 항정상태사람 AUC를 기준으로 7.2배 이상의 AUC_{0-24}에서 관찰되었다. 랫드의 배태자 발생독성 시험에서, 임신 제 7-17일동안 이 약을 경구투여(15, 30, 45 mg/kg/day)한 결과, 30 mg/kg/day이상(이 약 20 mg 임상용량에서 사람 AUC를 기준으로 약 32배 이상)에서 태자 체중감소가 나타났다. 태아 형태에 영향은 없었다.

(3) 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 임신한 랫드에게 임신 제 7일부터 수유 제 20일까지, 이 약 5, 15, 30 mg/kg/day이 경구투여되었다. 이 약 15 mg/kg/day 및 30 mg/kg/day에서 새끼의 생존 감소 및 체중 감소가 나타났다. 15 mg/kg/day에서 수컷 새끼의 체중 감소는 성적 발달 지연(음경 포피 분리)과 연관되었다. 15 mg/kg/day에서학습과 기억평가를 위한 수중미로시험(water-maze test)에서 수행장애가 관찰 되었다. 이 약을 임신 및 수유 중인 모체에 투여 후, F1 세대 새끼에서 생존력과 성장에 대한 무독성량(NOAEL)은 5 mg/kg/day(사람에서의 용량=0.8 mg/kg/day에 해당)으로, 이는 이 약 임상용량 20 mg의 약 4.6 배에 해당하는 용량이다.

[포장단위]

설명서작성년월일: 2015.04.28

설명서개정년월일: 2024.01.04

30캡슐(10캡슐/PTP x 3) /상자

[저장방법]

기밀용기, 25°C 이하

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

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

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

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

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조자]

설명서작성년월일: 2015.04.28

설명서개정년월일: 2024.01.04

제조자:

Catalent Pharma Solutions, LLC

2725 Scherer Drive North, St. Petersburg, FL 33716-1016, 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 퇴계로 100, 5층, 6층