

임상 시험에서 LDC 콜레스테롤을 낮추는 Apob의 승는 스타틴 요법에 반응하여 이 약 후도 이전 수치로 감소하였다. 장기 안전성 임상시험에서 지질 변수의 증가는 대조 임상시험에서 나타난 것과 일치하였다.

혈청 크레아티닌의 평균 증가값은 <0.1 mg/dL이었다; 그러나 장기 연장시험에서 이 약 투여기간이 증가함에 따라, 최대 환자의 2%가 임상시험 계획서의 투여중단기준인 кре아티닌 대치 50% 이상의 크레아티닌 증가를 보여 이 약 투여를 중단하였다. 혈청 크레아티닌 증가의 임상적 위양성은 알려져 있지 않다. 0.7 미량 이상 반응: DMARD 치료 여부와 관계없이 이 약 5 mg 또는 10 mg를 1일 2회 투여한 환자의 2% 이상에서 발생하고 위약을 투여한 환자에서 관찰된 것보다 최소 1% 이상 크게 발생한 이상 반응을 아래표에 요약했다.

표 : 0-3개월 기간동안 DMARD 투여 여부와 관계없이 이 약 투여군에서 2% 이상 발생하고 위약군보다 최소 1% 이상 많이 발생한 이상 반응

	N = 1336 (%)	N=1349 (%)	N=809 (%)
1.6	4.36	2.9	2.3
3.8	2.8	2.8	2.8
4.5	3.8	3.8	3.3
4.3	3.4	2.1	2.1
1.6	2.3	1.1	

N : 7건의 임상시험에서 무작위 배정되고 치료 받은 환자의 수

대조 임상시험 및 공개 연장 시험에서 나타난 기타 이상 반응은 다음과 같다 :

- 혈액 및 림프계 장애 : 빈혈
- 대사 및 영양 장애 : 탈수
- 정신 의학적 장애 : 불안
- 신경계 장애 : 손발 저림
- 호흡기, 가슴 및 중격 장애 : 호흡 장애, 기침, 흉통
- 위장관 장애 : 상복부 통증, 소화 불량, 구토, 위염, 오심
- 간담도계 장애 : 지방간
- 피부 및 피하 조직 장애 : 발진, 홍반, 소양감
- 근골격계, 결합조직 및 골부 장애 : 근골격계 통증, 관절통, 건염, 관절 부종
- 전반적인 장애 및 투여 부위 상태 : 발열, 피로, 말초 부종

5. 일반적 주의

5.1 중대한 감염

이 약을 투여한 류마티스성 관절염 환자에서 세균, 항산균, 침습성 진균, 바이러스 또는 기타 기회감염에 의해 중대한 그리고 종종 치명적인 감염이 보고되었다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴, 봉와직염, 대상포진 및 요로 감염이었다. 기회 감염 중에서는, 결핵 및 기타 폐산균성 감염, 스트렙토코쿠스증, 시도 칸디다증, 칸디다성혈액성 폐렴, 다발성 대상포진, 거대세포 바이러스 및 BK 바이러스가 이 약 투여 중 보고되었다. 일부 환자의 경우 국소 질환 보다는 전신 질환을 보였으며, 종종 메토크세이드와 같은 면역 조절 약물을 병용하고 있었다.

임상시험에서 보고되지 않았던 다른 중대한 감염이 나타날 수 있다 (예를 들어, 헤르페스바이러스, 콕시디오이데스 진균증 및 리스테리아 등). 이 약은 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자에서 투여해서는 안된다.

다음과 같은 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에는 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다:

- 만성 또는 재발 감염 환자
- 결핵에 노출되었던 환자
- 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자
- 풍토 결핵 또는 풍토 진균증이 있는 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자
- 감염 성향이 있는 기저 상태의 환자

이 약의 치료기간 및 치료 이후에도 환자의 감염증후 및 감염증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 만약 환자에서 중대한 감염, 기회 감염, 혹은 폐렴증이 나타날 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약의 치료 중 새로운 감염이 나타난 환자의 경우 면역억제 약화된 환자에게 적절한 진단 검사를 즉각적이고 완전하게 실시해야 한다; 적절한 항생 치료를 시작하고, 환자를 주의 깊게 모니터링해야 한다.

○ 결핵 : 이 약을 투여하기 전에 환자에 대한 항핵 또는 활성 감염 여부를 검사하고 공개해야 한다. 결핵 또는 활성 결핵에 대한 과거병력이 있고 적절한 치료 없이 활성될 수 있는 환자와 결핵 환자에서 음성이거나 결핵 진단 위험이 낮지 않은 환자의 경우에도 이 약 투여 전에 항결핵 요법을 고려해야 한다. 1차 환자에서 항결핵 요법을 시작하는 것이 적절한 지에 대한 결정이 있어 적절한 치료와 중대한 부작용 있을 가능성을 고려한다. 치료 시작 전 침묵 결핵 환자 검사에서 음성으로 나타났던 환자들을 포함하여 환자의 결핵의 결핵의 증상과 발현에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자는 이 약 투여 전 표준 항산균 치료법으로 치료해야 한다.

○ 바이러스 재발 : 이 약에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 (예, 대상 포진) 재발 사례를 포함하여 바이러스 재발이 관찰되었다. 만성 바이러스성 간염 재발에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. B형 또는 C형 간염에 양성으로 확인된 환자는 환자에서 재발되었다.

2. 양성 중양 및 림프구 축소성 질환

이 약에 대한 임상시험에서 양성 중앙이 관찰된 바 있으므로, 알려진 양성 중앙이 있는 환자의 경우(상관없이 원치된 백색중구 피부암 제외) 또는 양성 중앙이 발현된 환자에서 이 약 투여를 지속할지 여부를 고려할 때에는 이 약의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다.

7 건의 류마티스성 관절염 대조 임상시험에서 12개월의 약물 노출 동안 DMARD와 병용 또는 단독으로 이 약을 투여받은 3,328명의 환자에서 11건의 고형암과 1건의 림프종이 보고되었다. 위약을 투여받은 808명의 환자에서는 고형암과 림프종이 보고되지 않았다. 두 환자 이 약으로 치료받은 류마티스성 관절염 환자를 대상으로 한 장기기간의 연장 임상시험에서도 림프종 및 고형암이 보고되었다. *de-novo* 신장 이식 환자를 대상으로 한 약 28상 용량조절 임상시험에서, 모든 환자(가 비활성식, 고용량 코르티코스테로이드 및 마이코페놀레이트 제제를 투여받았다). 이 약을 투여받은 218명의 환자 중 5명(2.3%)에서 엡스테인 바 바이러스(Epstein Bar Virus)와 관련된 장기이식 후 림프구 축소성 질환이 관찰되었고 사이클로스포린으로 치료받은 111명의 환자에서는 관찰되지 않았다.

3. 위장관 장애 : 류마티스성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 위장관 전염성병이 보고되었다. 이러한 사례에서 이 약의 약물 적응기간인 Janus kinase(JAK) 억제제작용의 약효는 알려져 있지 않다. 이 약의 위장관 전염 위험이 높은 환자 (예를 들어, 개성염 병력이 있는 환자에서 자주하여 사용해야 한다. 새로운 피부 증상을 나타낸 환자는 초기에 위장관 전염병을 발견하기 위해 즉시 검사를 받아야 한다.

4) 예방 접종 : 이 약을 투여 받은 환자에서 백신에 대한 반응 또는 생백신 감염의 2차 전염에 대한 자료는 없다. 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안된다. 또한 생백신(예, 수두백신)을 접종받은 자의 접촉을 피해야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 환자 예방 접종 가 이루어진에 따라 예방 접종을 실시해야 한다.

5. 임신감자에서 대한 영향

○ 림프구 : 이 약은 후 1개월 시점에서 최초의 림프구 증가와 관련이 있었으며, 이후 12개월 치료기간 동안, 평균 림프구 수가 베이스라인 이하 약 10% 정도로 서서히 감소하였다. 500 cells/mm³미만인 림프구 수는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다. 림프구 수가 낮은 즉, 절대 림프구 수 500 cells/mm³미만으로 확인된 환자에서는 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 베이스라인 및 이후 3개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구 수에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

○ 호중구 : 이 약은 위약에 비해 호중구 감소증 (수치 감소 < 500 cells/mm³미만)의 사례 증가와 관련이 있다. ANCA가 지속적으로 500-1,000 cells/mm³인 환자는 ANCA가 1,000 cells/mm³이상이 될 때까지 이 약 투여를 중단해야 한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANCA가 500 cells/mm³미만인 환자에서는 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 베이스라인과 치료 4-8 주 후 그리고 이후 3개월마다 호중구 수를 관찰해야 한다. ANCA에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

○ 헤모글로빈 : 헤모글로빈 수치가 낮은 (즉, 9 g/dL 미만) 환자의 경우 이 약의 투여를 피해야 한다. 헤모글로빈 9 g/dL 미만 이거나, 헤모글로빈 수치가 치료 후 29g/dL 이상 떨어진 환자는 이 약 투여를 중단해야 한다. 베이스라인과 치료 4-8 주 후 그리고 이후

3개월마다 헤모글로빈 수치를 관찰해야 한다. 헤모글로빈 수치에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

○ 간 효소 : 이 약은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 배경약물로 DMARD (주로 메토크세이드)를 투여한 임상시험에서 나타났다. 잠재적인 약물-유도 간 손상 사례를 파악하기 위해 주기적인 간기능 검사와 간 효소 상승 원인에 대해 즉각적으로 조사할 것을 권장한다. 만약 약물-유도 간 손상이 의심되는 경우, 이러한 간기능 전진미 배제될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

○ 지질 : 이 약은 총 콜레스테롤, 저밀도 지질단백(LDL) 콜레스테롤 및 고밀도 지질단백 (HDL) 콜레스테롤을 포함하는 지질 검사수치의 증가와 관련이 있었다. 일반적으로 6주 이내에 최대 영향이 관찰되었고 이러한 지질검사 수치가 심혈관 질병 위험을 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다. 지질검사 수치에 대한 평가는 이 약 투여 이후 약 4-8주 마다 수행되어야 한다. 고지혈증 관리를 위해 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다.

6) 간장애 환자

이 약을 투여한 중증도 간장애 환자에서 토파시타딘 혈중농도가 간기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 더 높은 혈중농도는 이상반응 위험을 증가시킬 수 있으므로 중증도 간장애 환자에서는 1일 1회 5 mg으로 용량을 조절해야 한다(용법용량 참조). 중증의 간장애 환자에 게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 경증의 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. B형 또는 C형 간염바이러스가 양성인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 적은 없다.

7) 신장애 환자

이 약을 투여한 중증도 및 중증의 신장애 환자에서 토파시타딘 혈중농도가 신기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 따라서 중증도 및 중증의 신장애환자에서는 1일 1회 5 mg으로 용량을 조절해야 한다(용법용량 참조). 이 약의 임상시험에서 베이스라인 크레아티닌청소율이 40 mL/min 미만인 류마티스성 관절염 환자를 평가한 적이 없다. 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다.

6. 상호작용

- 1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다.
- 2) 중증도의 CYP3A4 및 강력한 CYP2C19 억제제 : 이 약은 중증도의 CYP3A4 억제제와 및 강력한 CYP2C19 억제제를 모두를 나타내는 약물 (예, 플루코나졸)과 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다.
- 3) 강력한 CYP3A4 유도제 : 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제 (예, 리팜핀)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 감소한다.
- 4) 면역억제제 : 이 약은 강력한 면역 억제제 (예, 아지티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와 병용 투여하는 경우 면역억제 작용이 증가할 위험이 있다. 류마티스성 관절염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약과 선택적 항류마티스제 또는 강력한 면역억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 일부

○ 임신한 여성을 대상으로 적절하게 잘 진행된 시험은 없다. 이 약은 임신 기간 동안 태아에 대한 잠재적 유익성이 위험성보다 상회한다고 판단되는 경우에만 사용해야 한다.

○ 토파시타딘은 젖과 모유를 대상으로 한 실험에서 최대 사람 권장 용량 (Maximum recommended human dose; MRHD)의 각각 146배 및 13배 노출 했을 때 대치수상, 최기형성을 보였다. 젖의 배자 발달시험에서 토파시타딘은 최대 사람 권장 용량의 (평균 용량 100 mg/kg/day)으로 AUC에 근가한) 약 146배 노출에서 최기형성을 보였다. 최기형성은 각각 전신부종과 약성상신경결손과 같은 일부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이 (중추근손상-구부러진 넙다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 어깨뼈, 어깨뼈, 정장뼈, 지체부근 손상; 흉골부종; 갈비뼈 손상; 흉대뼈 기형; 갈비뼈 분리증; 갈비뼈 융합증; 복장벽결절 융합증 및 흉추중추의 반종추로 나타났다. 또한, 1회 및 2회 매일 저용량 투여는 3세대 생식 후 손상의 증가와 유사하게 생장가능한 태아 수가 감소했다. 태아 평균 체중이 감소했다. 젖에서 최대 사람 권장 용량(평균 용량 30 mg/kg/day)으로 AUC에 근가한) 약 58배 노출이 발달 독성을 관찰되지 않았다. 토파의 배대자 발달 시험에서 토파시타딘은 최대 사람 권장 용량(평균 용량 30 mg/kg/day)으로 AUC에 근가한) 약 13배 노출 수준에서 모태독성의 징후 없이 최기형성이 나타났다. 최기형성은 흉부벽과외측, 배꼽내장질환, 약성상신경결손, 두개/골격 기형 (사구증, 소안구증), 장출생 및 꼬리 결손 등으로 나타났다. 또한 2회 1일 저용량 투여와 관련된 적상-후 손상의 증가가 있었다. 토파에서 최대 사람 권장 용량(평균 용량 10 mg/kg/day)으로 AUC에 근가한) 약 3배 노출 농도에서 발달 독성은 관찰되지 않았다.

○ 젖은 이 및 출생 후의 젖드 시험에서, 최대 사람 권장 용량(평균 용량 50 mg/kg/day)으로 AUC에 근가한) 약 73배 노출 농도에서 성숙한 새끼의 크기, 출생 후 성숙 및 새끼 체중이 감소하였다. 젖드에서 최대 사람 권장 용량(평균 용량 10 mg/kg/day)으로 AUC에 근가한)의 약 17배 노출 농도에서 젖등 및 흡수 평가, 성적 성숙 또는 1세대 젖드가 특징을 하고 독자 생명이 가능한 2 세대 태아를 생산하는 능력에는 영향이 없었다.

2) 수유부

토파시타딘은 젖에서 유출을 통해 분비되었다. 토파시타딘이 모유를 통해 배출되는지는 알려진 바가 없다. 많은 약물들이 모유를 통해 배출되고, 모유를 먹는 신생아에게 토파시타딘에 의한 중대한 이상 반응 잠재성이 있기 때문에, 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여, 수유 중 또는 약물 투여 후 중단을 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

임상시험에 참여한 3,315명의 환자 중 65세 이상 고령자는 총 605명였고, 약 71명은 75세 이상이었다. 중대한 감염은 이 약을 투여한 피험자 중 65세 이상에서 65세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 고령자를 치료할 때는 주의가 요구된다.

10. 과량투여시의 처리

- 1) 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 없다. 건강한 피험자를 대상으로 100 mg 단회 투여를 포함한 약동학적 자료에서 투여 용량의 95% 이상이 24시간 이내에 소변되었다.
- 2) 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여한 경우, 환자에게 이상 반응과 관련한 증상 및 징후가 나타나거나 관찰될 것을 경시하여 이상 반응을 경험한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 물질 유전지에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

[포장형태] 5 mg : 30정/정포장

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[사용기간] 유효부종 참조

【교환】 구입시 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오나 이의 같은 제품은 구입 유효기간을 통해서만 교환하여 주시기 바랍니다.

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

설령서 작성년월일 : 2014.04.02

[제조회자] Pfizer Inc., NY 10017, USA

[제조자] Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

[제조자[2차 포장]] Pfizer Pharmaceuticals LLC, KM 1.9, Road 689, Vega Baja, 00693, Puerto Rico

[수입판매자] 한국약자재약품 서울특별시 중구 퇴계로 110

※ 가장 최근 개정된 제품설령서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.