전문의약품

젤잔즈®XR 서방정 11 mg (토파시티닙시트르산염)
Xeljanz® XR Extended-Release Tablets 11 mg (tofacitinib citrate)

[원료약품의 분량]

1정 (225.5 mg) 중,

- 유효성분: 토파시티닙시트르산염 (토파시티닙으로서 11 mg) (별규) .... 17.771 mg
- 첨가제: 소르비톨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03K140024), 아세트산셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈

[성상]

분홍색의 한쪽 옆면에 구멍이 있는 타원형 정제

[효능·효과]

메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료.
이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다.
이 약은 생물학적 항류마티스제제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

[용법·용량]

정확한 용량 투여를 위해, 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 으깨거나 쪼개거나 씹어서는 안된다.

1. 투여시 주의사항

1) 절대림프구수 (ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm^{3}미만, 절대호중구수(ANC: absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm^{3}미만, 또는 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 환자에게는 이 약의 투여를 시작하지 않는다.
2) 이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 하며, 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.
3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다.
4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있다.
5) 젤잔즈정과 젤잔즈 XR 서방정의 상호전환
젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 투여하는 환자는 젤잔즈정 5 mg을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈 XR서방정 11 mg 1일 1회 용법으로 전환할 수 있다.
젤잔즈 XR서방정 11 mg을 1일 1회 투여하는 환자는 젤잔즈 XR서방정 11 mg 을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 용법으로 전환할 수 있다.
젤잔즈 XR서방정 11 mg 1일 1회는 젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 투여와 약동학적 동등성이 입증되었다.

2. 류마티스 관절염의 권장용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 11 mg 투여이다.
CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 표1과 같다.

[표 1] 류마티스 관절염[1] 환자에 대한 이 약의 권장용량

	이 약
성인	1일 1회 11 mg 투여
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: -강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 -중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	1회 5 mg, 1일1회 투여로 감량
다음의 환자에서: -중등증 또는 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* ['5. 일반적주의'항 참조]	1회 5 mg, 1일 1회 투여로 감량
ALC 500 cells/mm^3 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500-1,000 cells/mm^3	투여 잠정 중단. ANC가 1,000 cells/mm^3 초과가 되면, 이 약 1일 1회 11 mg 으로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm^3 미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 잠정 중단

[1] 류마티스 관절염 환자에 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트 및 다른 비생물학적 항류마티스제제와 병용투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염
이 약을 투여하는 환자들은 입원 또는 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 나타날 위험이 높다. 이러한 감염이 나타난 대부분의 환자들은 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드 같은 면역억제제를 병용 투여하고 있었다.
중대한 감염이 나타난 경우, 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.
보고된 감염은 다음을 포함한다:
- 폐질환 혹은 폐 이외의 질환이 있는 활성결핵. 환자들은 이 약을 투여하기 전 및 투여 중에 잠복결핵검사를 받아야 한다. 잠복결핵의 치료는 이 약 투여 전에 선행되어야 한다.
- 효모균증 및 간질성 형질세포폐렴을 포함한 침습적 진균 감염. 침습적 진균감염 환자는 국소보다는 전신으로 확산되는 질환으로 나타난다.
- 기회 감염성 병원체에 기인한 세균성, 바이러스성(헤르페스 바이러스 포함) 및 기타 감염

만성 또는 재발성 감염환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 치료의 위험성 및 유익성에 대해 주의 깊게 고려해야 한다.
이 약 투여 중 또는 투여 이후 환자들은 감염 징후 및 증상의 발현을 주의 깊게 관찰해야 하며, 치료 시작 전 잠복 결핵에 음성반응을 보인 환자에서 결핵 발현 가능성에 대하여도 주의 깊은 관찰이 필요하다.
2) 악성 종양
이 약을 투여한 환자들에게서 림프종 및 기타 악성 종양이 관찰되었다. 이 약과 면역억제제를 병용투여받은 신장이식 환자에서 엡스테인-바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었다.
3) 혈전증
적어도 1개의 심혈관계 위험 요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행중인 한 건의 대규모, 무작위배정, 허가후 안전성감시(PASS) 연구에 따르면 이 약 5 mg 1일 2회 또는 TNF 억제제 투여에 비해 이 약 10 mg 1일 2회 투여 시 급성 심혈관 사망을 포함하는 모든 원인에 의한 사망률 및 폐색전증, 심부정맥혈전증, 동맥혈전증을 포함하는 혈전증의 발병률이 더 높았다. 이러한 혈전증 사례들 대부분은 중증이었고, 일부에서 사망을 초래했다.
환자들에 대해 혈전증 위험요인을 평가한다. 혈전증의 위험 요인이 있는 환자는 이 약의 사용을 피한다. 효능·효과 또는 용법·용량에 관계없이, 혈전증의 징후 및 증상이 있는 환자는 긴급히 평가하고 혈전증이 의심되면 이 약을 중단한다.
류마티스 관절염 환자의 경우, 용법·용량을 준수하여 투여한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
3) 활동성 결핵이 있는 환자
4) 중증 간장애 환자
5) 절대호중구수(ANC) 500 cells/mm^{3}미만인 환자
6) 절대림프구수 (ALC) 500 cells/mm^{3}미만인 환자
7) 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자
8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염이 의심되는 환자
2) 결핵 병력이 있는 환자
3) 면역력이 약화된 환자
4) 고령자
5) 당뇨병 환자
6) 위장관 게실환자(위장관 천공가능성이 있다.)
7) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
8) 경증 또는 중등도의 간장애 환자
9) 신장애 환자
10) 간질성폐렴 병력이 있는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험
임상시험이 다양한 환경에서 수행되었기 때문에, 임상 시험에서 관찰된 이상 반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 나타난 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상 환경에서 나타나는 이상반응 비율을 예측할 수 없다.
아래 기술된 임상시험들은 젤잔즈정을 사용하여 수행되었다.
(1) 류마티스 관절염에 대한 임상시험
안전성 정보는 6-24개월로 각각 기간이 다른 6건의 이중 눈가림, 대조, 다기관 임상시험(시험 I-VI)을 포함한다.
이 시험에서 모든 환자는 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자였다. 이 약 투여군 환자의 평균 연령은 만 52.1세였으며 83.2%가 여성이었다.
장기 안전성 분석을 위한 피험자 분포는 (조기 개발 시험 단계를 포함한) 이중 눈가림, 대조 시험에 참여했고, 두 개의 장기 안전성 시험 중 하나에 참여한 모든 환자를 포함하였다. 장기 안전성 시험의 설계는 임상적 판단에 따라 용량 조절을 허용하였으며 이에 따라 장기 안전성 자료의 해석에는 제한이 있다.
총 6,194명의 환자(제 1상, 2상, 3상 및 장기 연장시험)가 이 약을 투여받았고, 평균 투여기간은 3.13년이었으며, 이 약에 8년까지의 지속적 노출을 근거로 한 누적 총 약물노출은 19,405.8 환자-년이었다.
가장 흔하게 보고된 중대한 이상 반응은 중대한 감염이었다.
대조 임상시험에서 첫 3개월동안 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 상기도감염, 코인두염, 설사, 구역 및 고혈압이었다
이중 눈가림, 위약 또는 메토트렉세이트 대조 시험에서 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안 나타난 이상 반응으로 인해 투여 중단한 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자의 3.8%, 위약을 투여한 환자의 3.2%이었다.
(A) 전반적인 감염
제3상 대조 임상시험에서, 0-3개월 동안의 감염률은 총 122명의 위약투여군 중 18.9%(23명)에 비해 이 약 단독투여5 mg 1일 2회 투여군(총 616명)에서 16.2% (100명), 10 mg 1일 2회 투여군(총 642명)에서 17.9% (115명)이었다. DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) 배경치료 제3상 대조 임상시험에서 0-3개월 동안 감염률은 DMARDs와 위약투여군 총 559명 중 18.4%(103명)에 비해 DMARDs와 이 약 5 mg 1일 2회 병용투여군(총 973명)에서 21.3%(207명), DMARDs와 이 약 10 mg 1일 2회 병용투여군(총 969명)에서 21.8% (211명)이었다.
이 약과 관련하여 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염, 코인두염 및 요로감염 (각각 환자의 4%, 3% 및 2%) 이었다.
장기 안전성시험에서 이 약의 총 노출 인구(총 4,867명)의 총 감염률은 100 환자-년 당 46.1명이었고(5 mg 1일 2회 투여군 43.8명, 10 mg 1일 2회 투여군 47.2명), 단독투여군 총 1,750명 중 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 48.9명, 41.9명이었다. DMARDs 배경치료를 한 총 3,117명의 환자에서 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 41.0명, 50.3명이었다.
(B) 중대한 감염
단독투여로 6개월 및 24개월 동안 진행된 대조 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 1.7명, 1.6명이었고, 위약군에서는 100 환자-년 당 0명이었다. 메토트렉세이트 단독투여군에서는 100 환자-년 당 1.9명이이었다.
DMARDs 배경치료로 6, 12, 24개월 동안 진행된 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 DMARDs 배경치료 위약 투여군에서 100 환자-년 당 1.7명이었으며, DMARDs와 이 약 5 mg 1일 2회 병용투여군에서 100 환자-년 당 3.6명, DMARDs와 이 약 10 mg 1일 2회 병용투여군에서 100 환자-년 당 3.4명이었다.
장기 안전성시험의 전체 노출환자에서, 중대한 감염의 전체 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 2.4명 및 3.0명이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로감염, 연조직염, 위장염, 게실염이었다. 기회감염의 사례가 보고되었다.
(C) 결핵
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 결핵이 보고되지 않았다.
이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 결핵은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0건, 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 6 건 (100 환자-년 당 0.5건)보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.5 (0.1, 0.9) 건이었다.
전신 결핵의 사례가 보고되었다. 결핵 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 10 개월 (152일에서 960일 범위)이었다.
(D) 기회 감염 (결핵 제외)
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 기회 감염이 보고되지 않았다.
이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 기회 감염은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4건 (100 환자-년 당 0.3 건), 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4 건 (100 환자-년 당 0.3 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.0 (-0.5, 0.5) 건이었다.
기회 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 8 개월 (41일에서 698일 범위)이었다.
(E) 바이러스 재활성화
임상시험에서, 일본 및 한국 환자에서의 대상포진 비율이 다른 모집단에 비해 높게 나타났다. 절대 림프구 수가 1,000 cells/mm^3 미만인 환자에서 대상포진의 위험이 증가할 수 있다.
(F) 악성 종양
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 받은 환자 중 0 명, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한 환자 중 2 명 (100환자-년 당 0.3 건)에서 비흑색종 피부암 (non-melanoma skin cancer)을 제외한 악성 종양이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.3 (-0.1, 0.7) 건이었다.
이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 5건 (100 환자-년 당 0.4 건), 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 7 건 (100 환자-년 당 0.6 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.2 (-0.4, 0.7) 건이었다. 이러한 악성 종양 중 하나는 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에게서 0에서 12개월 사이에 나타난 림프종 사례였다.
장기 연장 시험에서 관찰된 악성 종양을 포함하여 가장 흔한 악성 종양의 종류는 폐암 및 유방암이었으며, 그 다음으로는 위암, 직장암, 신세포암, 전립선암, 림프종 및 악성 흑색종이었다.
(G) 실험실 검사
- 림프구

임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.3 %에서 ALC가 500 cells/mm^3 미만으로 감소하였다.
장기 안전성시험군에서, 이 약 5 mg 1일 2회 투여 및 10 mg 1일 2회 투여 환자 전체의 1.3%에서 ALC가 500 cells/mm^3 미만으로 감소하였으며, 8.4%에서 ALC는 500-750 cells/mm^{3}수치로 감소하였다.
ALC가 500 cells/mm^3 미만으로 감소하는 것은 중대한 감염의 사례 증가와 관련이 있다.
- 호중구 수

임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.08 %에서 ANC가 1,000 cells/mm^3 미만으로 감소하였다.
ANC가 500 cells/mm^3 미만으로 감소한 경우는 어떤 치료군에서도 관찰되지 않았다.
호중구 감소증과 중대한 감염의 발생 간 확실한 인과관계는 없다. 장기 안전성 임상시험에서 확인된 ANC 감소의 형태와 발생률은 대조 임상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다.
- 간 효소 시험

이 약으로 치료받은 환자에서 간 효소 수치가 정상 상한 수치 (upper limit of normal)의 3배 초과(3X ULN)로 증가한 것을 확인하였다. 간 효소 증가를 경험한 환자에서, 병용 DMARDs 용량의 감소, 이 약 투여 중단 혹은 투여량 감소와 같이 치료 요법을 변경한 경우, 간 효소가 감소하거나 정상화되었다.
단독요법의 대조 임상시험에서 (0-3개월) 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군간 ALT 또는 AST 증가의 발생률 차이는 관찰되지 않았다.
제3상 단독투여, 대조 임상시험(0-3개월, 시험 I)에서, 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 ALT가 정상상한수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 1.65%, 0.41%, 0%로 관찰되었다. 이 시험에서 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 AST가 정상상한수치의 3배초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 1.65%, 0.41%, 0%로 관찰되었다.
제3상 단독투여 시험(0-24개월, 시험 VI)에서, 메토트렉세이트, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 ALT가 정상상한수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 7.1%, 3.0%, 3.0%로 관찰되었다. 이 시험에서, 메토트렉세이트, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 AST가 정상상한수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 3.3%, 1.6%, 1.5%에서 관찰되었다.
DMARDs 배경치료 제3상 대조 임상시험에서 (0-3개월, 시험 II-V), 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자에서 ALT가 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.9%, 1.24% 및 1.14% 증가한 것으로 관찰되었다.
이러한 시험에서 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여 받은 환자에서 AST가 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.72%, 0.5% 및 0.31% 증가한 것으로 관찰되었다.
이 약 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자에서 약 2.5개월에, 약물-유도 간 손상이 한 건 보고되었다. 환자의 AST 및 ALT는 정상 상한 수치의 3배 초과 (3X ULN)로 증가하였으며, 빌리루빈은 정상 상한 수치의 2배 초과 (2X ULN)로 증가하였다. 이 환자는 입원 및 간 생검이 필요했다.
- 지질

임상시험에서, 지질 변수 (총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 트리글리세라이드)의 용량-관련 증가가 이 약 투여 후 1개월 시점에 관찰되었으며, 이후 안정되었다. 대조 임상시험에서 베이스라인에서부터 시험종료시까지(6-24개월) 지질 변수의 변화는 아래와 같다:
- LDL 콜레스테롤의 평균값은 12개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 15%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 20% 증가, 24개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 16%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 19% 증가.
- HDL 콜레스테롤의 평균값은 12개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 17%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 18% 증가, 24개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 19%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 20% 증가.
- LDL/HDL 비율의 평균값은 이 약을 투여한 환자에서 근본적으로 변하지 않았다.

임상 시험에서 LDL 콜레스테롤 및 ApoB의 증가는 스타틴 요법에 반응하여 이 약 투여 이전 수치로 감소하였다.
장기 안전성 임상시험에서 지질 변수의 증가는 대조 임상시험에서 나타난 것과 일치하였다.
- 혈청 크레아티닌

임상 시험에서, 이 약의 투여와 관련하여 혈청 크레아티닌의 용량-관련 증가가 관찰되었다. 12개월 안전성 분석에서 혈청 크레아티닌의 평균 증가값은 <0.1 mg/dL이었다; 그러나 장기 연장 시험에서 이 약 투여기간이 증가함에 따라, 최대 환자의 2 %가 임상시험계획서의 투여중단 기준인 베이스라인 대비 50% 이상의 크레아티닌 증가를 보여 이 약 투여를 중단하였다. 혈청 크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.
(2) 류마티스 관절염 환자에서의 기타 이상 반응
이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC) 및 다음의 빈도 정의에 따라 제시되어 있다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100-<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000-<1/100), 드물게(≥1/10,000-<1/1,000), 빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음).
각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.

[표 4] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염)

기관계	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
감염	코인두염	폐렴, 인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부비동염[c], 기관지염, 인두염[c]	패혈증, 결핵, 폐구균 폐렴, 세균성 폐렴, 게실염, 신우신염, 연조직염, 세균성 관절염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 바이러스 감염	중추신경계 결핵, 크립토코쿠스수막염, 요로성 패혈증, 파종성 결핵, 괴사 근막염, 세균혈증, 포도구균혈증, 폐포자충 폐렴, 뇌염, 비정형 마이코박테륨 감염, 마이코박테륨아비움복합체 감염, 거대세포바이러스 감염	
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 폴립 포함)			비흑색종 피부암[a]		
혈액 및 림프계		백혈구감소증, 빈혈	림프구감소증, 호중구감소증		
면역계					약물과민반응[d]
대사 및 영양		이상지질혈증, 고지혈증	탈수		
정신계		불면증			
신경계		두통	감각이상		
혈관계		고혈압			
호흡기, 흉부 및 종격		호흡곤란, 기침	부비동 울혈		
위장관		복통, 구토, 설사, 구역, 위염, 소화불량			
간·담도			간지방증		
피부 및 피하조직		발진	홍반, 가려움		
근골격계 및 결합조직		근골격통증, 관절통	관절종창, 힘줄염		
전신 및 투여부위		발열, 말초 부종, 피로			
검사		간효소 증가, 혈액 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 혈액크레아틴 인산활성효소 증가	아미노기전달효소 증가, 간기능 검사 이상, 감마 글루타밀 전달효소 증가, 혈액크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가		
손상, 중독 및 수술 후 합병증			인대 염좌[b], 근육긴장		

[a] 비흑색종 피부암은 2013년에 이상반응으로 확인되었다. '비흑색종 피부암'은 선호용어(PT)가 아니다: 빈도는 PT인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다.
[b] 이전 PT이었던 '관절 염좌'가 MedDRA 17.0에 따라 '인대 염좌'로 대체되었다.
[c] 이 각각의 이상반응은 상기도 감염에 포함된다.
[d] 자발적 보고 자료(혈관부종 및 두드러기 등의 사례가 관찰됨).

2) 시판 후 경험
이 이상반응은 불특정 수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.
혈관질환: 혈전증(폐색전증, 심부정맥혈전증, 동맥혈전증)

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염
이 약을 투여한 환자에서 세균, 항산균, 침습성 진균, 바이러스 또는 기타 기회감염원에 의해 중대한 그리고 종종 치명적인 감염이 보고되었다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로 감염, 연조직염, 위장염, 게실염, 충수염이었다. 기회 감염 중에서, 결핵 및 기타 항산균성 감염, 크립토코쿠스증, 히스토플라스마증, 식도 칸디다증, 간질성형질세포성 폐렴, 다발성 대상포진, 거대세포 바이러스 감염, BK 바이러스 감염, 리스테리아증이 이 약 투여 중 보고되었다. 일부 환자들의 경우 국소 질환 보다는 전신 질환을 보였으며, 종종 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드와 같은 면역 조절 약물을 병용하고 있었다.
임상시험에서 보고되지 않았던 다른 중대한 감염이 나타날 수 있다 (예, 콕시디오이데스 진균증).
이 약은 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다.
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 감염징후 및 감염증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 만약 환자에게 중대한 감염, 기회 감염, 혹은 패혈증이 나타날 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약의 치료 중 새로운 감염이 나타난 환자의 경우 면역력이 약화된 환자에게 적절한 진단 검사를 즉각적이고 완전하게 실시해야 한다. 적절한 항생 치료를 시작하고, 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
감염의 위험성은 림프구감소증 정도가 심할 수록 높아질 수 있고, 개개 환자에서 감염의 위험성을 평가 시 림프구수가 고려되어야 한다. 림프구감소증에 따른 투여중단 및 모니터링 기준은 용법 및 용량을 참고한다.
(1) 결핵
이 약을 투여하기 전에 환자에 대한 잠복 또는 활성 감염 여부를 검사하고 평가해야 하며, 투여 중에도 계속해서 평가하여야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자는 이 약 투여 전 표준 항산균 치료법으로 치료해야 한다.
잠복 또는 활성 결핵에 대한 과거병력이 있고 적절한 치료 절차가 확정될 수 없는 환자와 잠복 결핵검사에서 음성이 나타났으나 결핵 감염 위험인자가 있는 환자의 경우에는 이 약 투여 전에 항결핵 요법을 고려해야 한다. 각 환자에게 항결핵 요법을 시작하는 것이 적절한 지에 대한 결정에 있어 결핵 치료전문의와 상담할 것을 권장한다.
치료 시작 전 잠복 결핵 감염 검사에서 음성으로 나타났던 환자들을 포함하여 환자들의 결핵의 징후와 증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다.
(2) 바이러스 재활성화
이 약에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화 사례를 포함한 바이러스 재활성화(예: 대상 포진)가 관찰되었다. 이 약을 투여받은 일본 및 한국 환자들에서 대상포진의 위험성이 더 높게 나타났다.
이 약을 투여받은 환자들에서 B형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성 바이러스성 간염 재활성화에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. B형 또는 C형 간염에 양성으로 확인된 환자는 임상시험에서 제외되었다.
이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사가 수행되어야 한다.
2) 악성 종양 및 림프구 증식성 질환(비흑색종 피부암[NMSC] 제외)
이 약에 대한 임상시험에서 악성 종양이 관찰된 바 있으므로, 악성 종양이 있거나 병력이 있는 환자의 경우(성공적으로 완치된 비흑색종 피부암 제외) 또는 악성 종양이 발현된 환자에게서 이 약 투여를 지속할지 여부를 고려할 때에는 이 약의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 악성 종양에 대한 생체방어능력에 영향을 미칠 가능성이 있다.
이 약을 투여받은 환자에서 림프종이 관찰되었다. 특히, 높은 질환활성을 가진 류마티스 관절염 환자에서 림프종 발생 위험이 일반인에 비해 몇 배까지 높게 나타났으며, 이 약의 Janus associated kinase(JAK) 억제작용이 림프종 발생에 미치는 역할은 명확하지 않다.
폐암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 췌장암 등을 포함한 다른 악성종양들이 임상시험 및 시판 후에 관찰되었다.
이 약의 JAK억제작용이 악성 종양의 발생 및 경과에 어떤 역할을 하는 지는 알려진 바 없다.
7편의 류마티스 관절염 대조 임상시험에서 12개월의 약물 노출 동안 DMARDs와 병용 또는 단독으로 이 약을 투여받은 3,328명의 환자에서 11건의 고형암과 1건의 림프종이 보고되었다. 위약을 투여받은 809명의 환자에서는 고형암과 림프종이 보고되지 않았다. 3,000명 이상의 환자들이 1년간 이 약을 투여받았으며(2,098 환자-년), 반면 약 680명의 환자들이 최대 6개월간 위약을 투여받았다(203환자-년). 이 약 투여 시 노출정도를 보정하여 산출한 악성 종양의 발생률은 100환자-년당 0.62였다.
이 약으로 치료받는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 장기간의 연장 임상시험에서도 림프종 및 고형암이 보고되었다. 비흑색종피부암을 제외한 악성 종양의 발생률은 100환자-년당 1.12로 대조기간에서 관찰된 것과 일관되었다.
de-novo 신장 이식 환자를 대상으로 한 제 2B상 용량조절 임상시험에서, 모든 환자가 바실릭시맙, 고용량 코르티코스테로이드 및 마이코페놀릭산 제제를 투여받았다. 이 약을 투여받은 218명의 환자 중 5명(2.3%)에서 엡스테인 바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련된 장기이식 후 림프구 증식성 질환이 관찰되었고 사이클로스포린으로 치료받은 111명의 환자에서는 관찰되지 않았다.
3) 비흑색종 피부암
이 약을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암(NMSCs)이 보고되었다. 피부암 발생 위험이 높은 환자에게는 정기적인 피부 검사가 권장된다.
4) 간질성 폐질환
만성 폐질환의 병력이 있는 환자에서 감염이 쉽게 일어날 수 있으므로, 주의가 필요하다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조).
임상시험 및 시판후에 간질성 폐질환(일부 사망사례 포함)이 이 약 투여환자에서 보고되었으나, 이 사례에서 이 약의 JAK 억제작용이 어떤 역할을 하는지는 알려진 바 없다.
5) 위장관 천공
이 약의 임상시험에서 위장관 천공사례가 보고되었으나, 이러한 사례에서 이 약의 약물작용기전인 Janus Kinase(JAK) 억제작용의 역할은 알려진 바 없다. 사례로는 게실천공, 복막염, 복부농양 및 충수염이 주로 보고되었다. 류마티스 관절염에 대한 임상시험에서(2상, 3상 및 장기 연장 시험), 이 약 투여 시 위장관 천공의 발생률은 100환자-년당 0.177이었다. 위장관 천공이 나타난 류마티스 관절염 환자들은 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs) 및/또는 코르티코스테로이드를 병용투여하고 있었다. 위장관 천공을 일으키는데 대하여 이러한 병용약물과 이 약의 관련성은 알려져 있지 않다.
이 약은 위장관 천공 위험이 높은 환자 (예, 게실염 병력이 있는 환자 또는 NSAIDs를 복용중인 환자)에게 주의하여 사용해야 한다. 새로운 복부 증상을 나타낸 환자는 조기에 위장관 천공여부를 발견하기 위해 즉시 검사를 받아야 한다.
6) 과민반응
시판 후 경험에서 이 약 투여와 관련 있는 과민반응이 보고되었다. 알레르기 반응으로 혈관부종과 두드러기가 나타났으며, 중대한 사례도 보고되었다. 중대한 사례의 대부분은 다양한 알레르기 병력이 있는 환자에서 나타났다. 중대한 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.
7) 예방 접종
이 약의 투여를 시작하기 전에 최신의 예방 접종 가이드라인에 따라 예방 접종을 실시해야 한다.
이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 감염의 2차 전염에 대한 자료는 없다. 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안 된다. 다만 접종이 필요한 경우 환자의 면역능력을 고려하여 결정하여야 하며, 생백신 접종 후 이 약의 투여시작은 최신의 예방접종 가이드라인에 따르도록 한다. 또한 이 약을 복용 중인 환자는 최근에 생백신(예, 수두백신)을 접종받은 자와의 접촉을 피해야 한다.
1회 10 mg씩, 1일 2회로 토파시티닙 또는 위약 투여를 시작하는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 수행된 9주의 임상시험에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 동시 투여하여 체액성 반응을 평가하였다. 토파시티닙(57%) 및 위약(62%) 투여군에서 유사한 비율로 인플루엔자 백신에 대한 적절한 체액성 반응(3 가지 항원 중 2개 이상에서 4배 이상 증가)이 나타났다.
또한, 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응(12가지 혈청형 중 6개 이상에서 2배 이상 증가)을 비교한 결과, 위약군(77%) 대비 토파시티닙과 메토트렉세이트를 병용투여한 환자군에서는 반응률이 상당히 감소(32%)한 반면, 토파시티닙 단독요법군(62%) 및 메토트렉세이트 단독요법군(62%)에서는 약간의 감소가 관찰되었다. 이에 대한 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 동시 투여하여 체액성 반응을 평가한 별도의 백신 연구에서 환자들은 약 22개월(중앙값) 동안 토파시티닙을 1회 10 mg씩 1일 2회 투여받았다. 메토트렉세이트 투여 여부에 상관없이 토파시티닙을 투여받은 환자의 60% 이상에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응이 나타났다. 토파시티닙 및 메토트렉세이트를 병용 투여한 환자군(66%)은 토파시티닙 단독요법군(89%)과 비교하여 폐렴구균 백신에 대해 더 낮은 반응률을 보였으며(66% 대 89%), 이는 상기 대조 임상시험의 결과와 일관된다.
메토트렉세이트를 배경약물로 투여중인 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 12주 동안의 이 약 5 mg 1일 2회 또는 위약투여를 시작하기 2-3주 전에 약독화 바이러스 생백신(조스타박스주: 대상포진생바이러스백신)을 예방접종하였다. 6주 후에, 이 약과 위약투여 환자에서 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다. 이러한 반응은 만 50세 이상의 건강한 지원자에서도 유사하였다.
이 시험에서 수두감염의 병력이 없고 베이스라인에서 항수두항체가 없었던 1명의 환자가 예방접종 16일후, 이 약 투여 2일 후에 수두대상포진바이러스의 감염을 경험하였다. 이 약의 투여는 중단되었으며, 환자는 표준용량의 항바이러스제 투여로 회복되었다. 이 환자는 이 후 백신에 대한 지연성 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다.
8) 임상검사치에 대한 영향
(1) 림프구
이 약은 투여 후 1개월 시점에서 최초의 림프구 수 증가와 관련이 있었으며, 이후 12개월 치료기간 동안, 평균 림프구 수가 베이스라인 이하 약 10% 정도로 서서히 감소하였다. 500 cells/mm^3 미만인 ALC는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다.
림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm^3 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다
베이스라인 및 이후 매 3개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구 수에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.
(2) 호중구
이 약은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm^{3}미만)의 사례 증가와 관련이 있다.
ANC가 지속적으로 500-1,000 cells/mm^3 인 환자는 ANC가 1,000 cells/mm^{3}초과가 될 때까지 이 약 투여를 감량 또는 중단해야 한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 기존에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANC가 500 cells/mm^3 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.
베이스라인과 치료 4-8주 후 그리고 이후 3개월마다 호중구 수를 관찰해야 한다. ANC에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.
(3) 헤모글로빈
헤모글로빈 수치가 낮은 (즉, 9 g/dL 미만) 환자들의 경우 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만이거나, 헤모글로빈 수치가 치료 중 2 g/dL를 초과하여 떨어진 환자는 이 약 투여를 중단해야 한다.
베이스라인과 치료 4-8주 후 그리고 이후 3개월마다 헤모글로빈 수치를 관찰해야 한다. 헤모글로빈 수치에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.
(4) 간 효소
이 약은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 배경약물로 DMARDs (주로 메토트렉세이트)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 간손상 진단이 배제될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.
(5) 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 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다.
지질검사 수치에 대한 평가는 이 약 투여 시작 후 약 4-8주 동안 수행되어야 한다.
고지혈증 관리를 위해 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다. 이 약 투여로 인한 총 콜레스테롤 및 저밀도 지질단백(LDL)의 증가는 스타틴 요법에 의해 이 약 투여 전 수치로 감소시킬 수 있다.
9) 간장애 환자
이 약을 투여한 중등도 간장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 간기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 더 높은 혈중농도는 이상반응 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량조절이 권장된다(용법·용량 참조). 중증의 간장애 환자에게 이 약은 사용해서는 안 된다. 경증의 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 임상시험에서 B형 또는 C형 간염바이러스가 양성인 환자 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 적은 없다.
10) 신장애 환자
이 약을 투여한 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 신기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 따라서 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서는 이 약의 용량조절이 권장된다(용법·용량 참조). 중증 신장애 환자에서 혈액투석을 한 경우에도 감량한 용량을 유지하도록 한다. 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다.
11) 다른 약제와의 병용
이 약은 TNF 억제제, IL-1R 억제제, IL-6R 억제제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 상호촉진 조절제와 같은 생물학적 DMARDs 및 아자티오프린, 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 병용하는 류마티스 관절염 환자에 대해서는 연구된 바 없으며, 면역억제작용의 증가와 감염 위험 증가의 가능성 때문에 병용으로 사용해서는 안 된다.
12) 이 약은 류마티스 관절염의 치료에 사용 시, 류마티스전문의 또는 류마티스 관절염 치료에 전문 지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링되어야한다.
13) 젤잔즈XR 서방정에만 해당되는 사항
(1) 다른 비변형제제와 마찬가지로, 중증의(병리적 또는 의인성) 위장관 협착이 있는 환자에게 젤잔즈 XR 서방정을 투여 시 주의해야 한다. 협착이 있는 환자들에서 다른 비변형서방세형 약물의 소화과정 중, 폐쇄성 증상이 드물게 보고되었다.
(2) 정제 껍질
젤잔즈 XR 서방정을 투여한 환자는 비활성 정제껍질이 변 또는 인공항문을 통해 배설되는 것을 발견할 수 있다. 정제 껍질이 발견되더라도, 이 약의 활성 성분은 이미 흡수되었다는 것을 환자에게 알려야 한다.
(3) 젤잔즈 XR 서방정은 소르비톨을 함유하고 있다. 소르비톨(또는 과당)을 함유한 제품을 병용 투여하거나 소르비톨(또는 과당)을 섭취하는 경우, 상가적인 영향에 대해 고려해야 한다.
경구용 약물의 소르비톨 함량은 병용투여 되는 다른 경구제의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 케토코나졸과의 병용투여(토파시티닙의 단회 투여)시 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 103% 및 16% 증가하였다.
2) 중등도의 CYP3A4 및 강력한 CYP2C19 억제제: 이 약은 중등도의 CYP3A4 억제작용 및 강력한 CYP2C19 억제작용 모두를 나타내는 약물 (예, 플루코나졸)과 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 플루코나졸과의 병용 투여 시 이 약의 AUC 및C_{max}는 각각 79% 및 27%증가하였다.
3) 강력한 CYP3A4 유도제: 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제 (예, 리팜핀)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 감소한다. 리팜핀과의 병용투여시, 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 84% 및 74% 감소하였다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 권장되지 않는다.
4) 면역억제제: 이 약은 강력한 면역 억제제 (예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와 병용 투여하는 경우 면역억제 작용이 증가할 위험이 있다. 약한 CYP3A4억제제인 타크로리무스와 병용 투여 시 이 약의 AUC는 21% 증가하고, C_{max}는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 이 약의 AUC는 73% 증가하고, C_{max}는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.
5) 류마티스 관절염 환자에게 이 약 1회 5 mg씩, 1일 2회 투여 시 도달하는 항정상태 총 C_{max} 의 161배 및 유리(free) C_{max}의 268배를 초과하는 농도로 실시한 *in vitro* 시험에서, 이 약은 사람의 주요 약물대사 물질인 CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)를 통해 대사되는 약물의 활성을 유의하게 억제하거나, 유도하지 않았다.
이러한 *in vitro* 결과와 같이 인체 약물 상호작용시험에서도 이 약과 미다졸람(CYP3A4 기질)의 병용 투여 시 미다졸람의 약동학에 변화가 나타나지 않았다.
in vitro 시험은, 류마티스 관절염 환자에서 이 약 1회5 mg, 1일 2회 투여시 도달하는 항정상태의 총 C_{max} 및 유리(free) C_{max}를 각각 538배, 893배 초과하는 농도에서, 이 약이 사람의 주요 약물대사 물질인 UGTs(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의 활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다.
*in vitro*자료에 의하면, 이 약은 치료농도에서 P-glycoprotein, 유기음이온 수송 폴리펩티드, 유기음이온 또는 양이온 수송체와 같은 수송체를 억제할 가능성은 낮았다.
6) 건강한 여성 지원자에서 이 약과 병용투여시 경구 피임제(레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
7) 메토트렉세이트와의 병용 투여(메토트렉세이트 15-25 mg을 1주 1회 투여)는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이 약을 메토트렉세이트 15-25 mg 1주 1회 투여와 병용 시, 메토트렉세이트의 AUC 및 C_{max}가 각각 10% 및 13% 감소하였다. 이러한 메토트렉세이트 노출의 감소 정도에 따라 개별적인 메토트렉세이트 투여용량의 변경이 반드시 필요한 것은 아니다.
8) 이 약의 병용 투여는 메트포르민의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한 지원자에서 이 약이 유기 양이온 수송체(OCT2)를 저해하지 않는다는 것을 보여준다.
9) 류마티스 환자에서 이 약의 경구 청소율은 시간에 따라 변하지 않으며, 이는 류마티스 관절염 환자에서 이 약이 CYP 효소 활성을 정상화(normalize)하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서, 류마티스 관절염 환자에서 이 약을 CYP기질과 병용 투여 시 CYP 기질의 대사가 임상적으로 증가할 것으로 예상되지는 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
(1) 임신한 여성을 대상으로 적절하게 잘 진행된 시험은 없다. 이 약은 임부 또는 임신가능성이 있는 여성에게 투여해서는 안 된다. 가임여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 용량투여 후 최소 4주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.
(2) 토파시티닙은 랫드와 토끼를 대상으로 한 실험에서 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 각각 73배 및 6.3배 노출했을 때 태자손실, 최기형성을 보였다.
랫드의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1일 2회의 146배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 73배 노출(랫드에서 경구 용량 100 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 최기형성을 보였다.
최기형성은 각각 전신부종과 막성심실중격결손과 같은 외부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이 (경추궁손실: 넓다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 정강이뼈, 자뼈 구부러짐: 흉골피열: 갈비뼈 손실: 넓다리뼈 기형: 갈비뼈 분리증: 갈비뼈 융합증: 복장뼈분절 융합증 및 흉추 중추의 반중추)로 나타났다. 또한, 조기 및 말기 재흡수로 구성된 착상-후 손실이 증가하여 생존가능한 태아 수가 감소했다. 태아 평균 체중이 감소했다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 58배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 29배 노출농도 (랫드에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.
토끼의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 13배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 6.3배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 모체독성의 징후 없이 최기형성이 나타났다. 최기형성은 흉복벽파열증, 배꼽내장탈장, 막성심실중격결손, 두개/골격 기형 (소구증, 소안구증), 정중선 및 꼬리 결손 등으로 나타났다. 또한 말기 재흡수와 관련된 착상-후 손실의 증가가 있었다. 토끼에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 3배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 1.5배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.
(3) 주산기 및 출생 후의 랫드 시험에서, 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 73배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 36배 노출농도 (랫드에서 경구 용량 50 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 생존한 새끼의 크기, 출생 후 생존 및 새끼 체중이 감소하였다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 17배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 8.3배 노출농도 (랫드에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 행동 및 학습 평가, 성적 성숙 또는 1세대 랫드가 짝짓기를 하고 독자 생존이 가능한 2 세대 태아를 생산하는 능력에는 영향이 없었다.
2) 수유부
토파시티닙은 랫드에서 유즙을 통해 분비되었다. 토파시티닙이 모유를 통해 배출되는지는 알려진 바가 없다. 많은 약물들이 모유를 통해 배출되고, 모유를 먹는 신생아에게 토파시티닙에 의한 중대한 이상 반응 잠재성이 있기 때문에, 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여, 수유 중단 또는 약물 투여 중단을 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

류마티스 관절염 임상시험I-VI에 참여한4,271명의 환자 중 65세 이상 고령자는 총 608명이었고, 이 중 85명은 75세 이상이었다. 중대한 감염은 이 약을 투여한 피험자 중 65세 이상에서 65세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 이 약 투여 시 주의가 요구된다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 없다. 건강한 피험자를 대상으로 100 mg 단회 투여를 포함한 약동학적 자료에서 투여 용량의 95%이상이 24시간 이내에 소실되었다.
2) 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 대증적이고 보조적인 처치가 요구된다. 과량 투여한 경우, 환자에게 이상 반응과 관련한 증상 및 징후가 나타나는지 관찰할 것을 권장하며 이상 반응을 경험한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 방사선학적 반응
관절의 구조적 손상에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 2개의 시험이 수행되었다. 시험 IV(NCT00847613) 및 시험 VI(NCT01039688)에서 관절의 구조적 손상 진행이 방사선으로 평가되었으며, 6개월 및 12개월 시점에서 mTSS 및 해당 구성요소인 미란 점수 및 관절강 협착 점수에 대한 베이스라인 대비 변화로 나타내었다. 또한 방사선상에서 진행이 보이지 않는 환자의 비율(mTSS 변화가 0 이하)이 평가되었다.
시험 IV에 따르면 6개월 시점에서 이 약 10 mg 1일 2회와 배경약물로 메토트렉세이트 (MTX)를 투여한 환자 군을 위약과 MTX를 투여한 군과 비교하였을 때, 구조적 손상 진행이 감소하였다. 이 약 5 mg을 1일 2회 투여했을 때, 이 약은 구조적 손상의 평균 진행에 유사한 영향을 미치는 것으로 나타났다(통계적으로 유의하지는 않음). 이러한 결과는 표5에 나와있으며, 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은 전체 결과와 일관성을 보였다.
6개월 시점에서, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회로 MTX와 함께 투여한 환자군의 84% 및 79%가 방사선상에서 진행이 보이지 않은 것에 비해, 위약과 MTX를 투여한 군에서는 74%만이 방사선상에서 진행이 보이지 않았다.
표5에서와 같이, 시험 VI에서 이 약 단독요법은 MTX 투여군에 비해 6개월 및 12개월 시점에서 구조적 손상 진행을 억제했다. 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은 전체 결과와 일관성을 보였다.
6개월 시점에서, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여 받은 군의 73% 및 77%가 방사선상에서 진행이 보이지 않은 것에 비해, MTX투여군의 55%만이 방사선상에서 진행이 보이지 않았다.

[표 5] 6개월 및 12개월 시점에서 방사선학적 변화

	시험 IV				
	위약 N=139 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 5 mg의 1일 2회 투여 N=277 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 투여와 위약의 평균 차[b] (CI)	젤잔즈정 10 mg의 1일 2회 투여 [d] N=290 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 10 mg 1일 2회 투여와 위약의 평균 차[b] (CI)
mTSS[c]					
베이스라인	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6개월	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)
	시험 VI				
	MTX N=166 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 5mg의 1일 2회 투여 N=346 평균 (SD)a	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 투여와 MTX의 평균 차[b] (CI)	젤잔즈정 10 mg의 1일 2회 투여[d] N=369 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 10 mg 1일 2회 투여와 MTX의 평균 차[b] (CI)
mTSS [c]					
베이스라인	17 (29)	20 (40)	-	19 (39)	-
6개월	0.8 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)	0.0 (1.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)
12개월	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0 (1.5)	-1.3 (-1.8, -0.8)

[a] SD = 표준 편차
[b] 젤잔즈정의 최소 제곱 평균과 위약 또는 MTX의 최소 제곱 평균의 차(95% CI = 95% 신뢰 구간)
[c] 6개월 및 12개월 데이터는 베이스라인과의 평균차이다.
[d] 젤잔즈정의 권장용량은 5 mg 1일 2회 투여이다.

2) 신체 기능 반응
신체 기능의 향상은 HAQ-DI로 측정되었다. 3개월 시점에서 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자는 위약군에 비해 신체 기능에 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다.
시험 III(NCT00853385)에 따르면, 3개월 시점의 베이스라인 대비 HAQ-DI 향상값에서 위약군과의 평균(95% 신뢰구간) 차이는 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자군에서 -0.22(-0.35, -0.10), 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자군에서 -0.32(-0.44, -0.19) 로 나타났다. 시험 I(NCT00814307), II(NCT00856544), IV(NCT00847613) 및 V(NCT00960440)의 결과도 이와 유사하였다. 12개월의 시험에서, 이 약을 투여한 환자의 HAQ-DI 결과는 6개월과 12개월에서 일관성을 보였다.
3) 기타 건강 관련 결과
일반적 건강 상태는 단형 건강 조사(Short Form health Survey, 이하 SF-36)로 평가되었다. 시험 I, IV 및 V에서 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자는 3개월에서 신체적 요소 요약(PCS, physical component summary) 점수, 정신적 요소 요약(MCS, mental component summary) 점수 및 SF-36의 8개 영역 모두에서 위약과 비교하여 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다.

[포장단위]

30 정/병

[저장방법]

기밀용기, 실온(1-30°C) 보관

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

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

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용기한에 유의하고 사용기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방 · 조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고하고, 첨부문서를 보관한다

※ 본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.
전화번호: (대표)02-317-2114 (수신자부담)080-022-140

※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

설명서작성연월일: 2020
2020-0007

[제조자]

제조자:
Pfizer Pharmaceuticals LLC
Road # 2 KM 58.2 Barceloneta, PR 00617, Puerto Rico

제조자 (포장):
Pfizer Pharmaceuticals LLC
KM 1.9 Road 689, Vega Baja, PR 00693, Puerto Rico

수입자:
한국화이자제약
서울특별시 중구 퇴계로 110

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