전문의약품

KGMP 적격업체 제품

토파시즈® 정 5mg

토파시티닙시트르산염(토파시티닙 5mg)

■ 원료약품의 분량 : 1정 중
- 유효성분 : 토파시티닙시트르산염(별규) 8.078mg(토파시티닙으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX흰색(321A180025), 크로스카멜로오스나트륨

■ 성상 : 흰색의 원형 필름코팅정제

■ 효능•효과

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 합니다.

-다음-

가. 65세 이상 환자
나. 심혈관계 고위험군 환자
다. 악성 종양 위험이 있는 환자

1. 류마티스 관절염
메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료. 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있습니다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안됩니다.
2. 건선성 관절염
이전 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 활동성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 합니다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았습니다. 이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 됩니다.
3. 강직성 척추염
기존 치료제에 적절히 반응하지 않는 활동성 강직성 척추염(AS) 성인(만 18세 이상) 환자의 치료에 사용됩니다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안됩니다.
4. 궤양성 대장염
코르티코스테로이드, 아자티오프린, 6-메르캅토푸린(6-MP)을 포함한 통상적인 치료제 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염의 치료. 이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안됩니다.

■ 용법•용량:

1. 투여시 주의사항
1) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm³ 미만, 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm³ 미만, 또는 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 성인환자에게는 이 약의 투여를 시작하지 않습니다.
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 합니다.
3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있습니다.
4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있습니다.
5) 이 약은 질병의 진단 및 치료에 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 모니터링되어야 합니다.

2. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 권장용량
이 약의 권장용량은 1회 5mg, 1일 2회 투여입니다. CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 표1과 같습니다.

[표 1] 류마티스 관절염[1], 건선성 관절염[2] 및 강직성 척추염[3] 환자에 대한 이 약의 권장용량

	이 약
성인	1회 5 mg, 1일 2회 투여
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: - 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 - 중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	1회 5 mg, 1일 1회 투여
다음의 환자에서: - 중등증 또는 중증의 신장애 환자 - 중등증의 간장애 환자* ['5. 일반적주의'항 참조]	1회 5 mg, 1일 1회 투여
ALC 500 cells/mm³ 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500-1,000 cells/mm³	투여 잠정 중단. ANC가 1,000 cells/mm³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여합니다.
ANC 500 cells/mm³ 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 병용투여합니다.
[2] 건선성 관절염 환자에 이 약은 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여합니다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았습니다.
[3] 강직성 척추염의 임상적 개선은 이 약 투여 시작 후 16주 내에 관찰되었습니다. 이 기간 내에 임상적 개선을 보이지 않는 환자의 경우 지속적인 투여를 신중하게 고려해야 합니다.

3. 궤양성 대장염의 권장용량
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 표2와 같습니다.

[표 2] 궤양성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량

궤양성 대장염	이약
성인	1회 10mg 1일 2회로 최소 8주동안 투여 후, 치료반응에 따라 5mg 또는 10mg을 1일 2회 투여합니다. ['12. 전문가를 위한 정보' 참조] 유지용량으로 최소 유효용량을 사용합니다. 이 약 1회 10mg을 1일 2회로 16주동안 투여한 후에도 적절한 치료적 유익성을 보이지 않으면 투여를 중단합니다.
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: - 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 - 중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	이 약 1회 10mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5mg 1일 2회로 감량합니다. 이 약 1회 5mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5mg으로 감량합니다.
다음의 환자에서: - 중등증 또는 중증의 신장애 환자 - 중등증의 간장애 환자 ['5. 일반적주의'항 참조]	이 약 1회 10mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5mg 1일 2회로 감량합니다. 이 약 1회 5mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5mg으로 감량합니다.
ALC 500 cells/mm³ 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500-1,000 cells/mm³	이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5mg 1일 2회로 감량합니다. ANC가 1,000 cells/mm³초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10mg 1일 2회로 다시 증량합니다. 기존에 이 약 1회 5mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단합니다. ANC가 1,000 cells/mm³초과가 되면, 이 약 1회 5mg 1일 2회로 다시 투여합니다.
ANC 500 cells/mm³ 미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여 잠정 중단

정맥혈전색전증(VTE), 주요 심혈관계 이상반응(MACE) 및 악성종양의 위험 인자가 있는 환자의 경우 이용 가능한 치료제 유무에 상관없이 유지요법으로 10mg은 권장하지 않습니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염
이 약을 투여하는 환자들은 입원 또는 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 나타날 위험이 높습니다. 이러한 감염이 나타난 대부분의 환자들은 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드 같은 면역억제제를 병용 투여하고 있었습니다. 중대한 감염이 나타난 경우, 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 보고된 감염은 다음을 포함합니다:
· 폐질환 혹은 폐 이외의 질환이 있는 활성결핵. 환자들은 이 약을 투여하기 전 및 투여 중에 잠복결핵검사를 받아야 합니다. 잠복결핵의 치료는 이 약 투여 전에 선행되어야 합니다.
· 효모균증 및 간질성 형질세포폐렴을 포함한 침습적 진균 감염. 침습적 진균감염 환자는 국소보다는 전신으로 확산되는 질환으로 나타납니다.
· 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 합니다. 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 필요합니다. 65세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 합니다.

2) 사망률
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하는 1건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었습니다. 토파시티닙 10mg 1일 2회는 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염 환자에게 투여하지 않습니다.

3) 악성 종양
염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자들에게서 림프종, 고형 종양 등 악성 종양이 관찰되었습니다. 류마티스 관절염 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았습니다. 류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았습니다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가합니다. 65세 이상 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 합니다.
이 약과 면역억제제를 병용투여받은 신장이식 환자에서 엡스테인-바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었습니다.

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았습니다. 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자(예: 죽상경화성 심혈관질환 병력)는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 합니다.

5) 혈전증
염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했습니다. 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 이러한 이상반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았습니다. 이러한 이상반응은 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했습니다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 합니다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 합니다. 이 연구의 세 개 투여군 모두에서 심부정맥혈전증 사례가 관찰되었습니다. 환자들에 대해 투여시작 전과 투여 중 주기적으로 정맥혈전색전증 위험요인을 평가합니다. 65세 이상 환자와 정맥혈전색전증 위험요인(예: 혈전증 병력)이 확인된 환자는 이 약을 주의하여 사용합니다. 정맥혈전색전증의 징후 및 증상이 있는 환자는 긴급히 평가합니다. 용법·용량 또는 효능·효과에 관계없이, 정맥혈전색전증이 의심되면 이 약을 중단합니다.

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; absolute neutrophil count) 500 cells/mm³미만인 환자
6) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm³미만인 환자
7) 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자
8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성
9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

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 있습니다.)
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

[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 없습니다.

1) 이상반응
이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC)에 따라 표3과 4에 제시되어 있습니다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있습니다.

[표 3] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 통합자료)[a]

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

[a] 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험 통합 자료(시험 A3921133 제외)에 근거하였습니다.
[b] 이상반응은 공개라벨 장기 연장 시험에서만 보고되었습니다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험으로 추정되었습니다.
[c] 세균성 관절염은 세균성 관절염과 감염관절염의 선호용어(PT)로 두 빈도의 합으로 빈도가 결정되었습니다.
[d] 비흑색종 피부암은 2013년에 이상반응으로 확인되었습니다. '비흑색종 피부암'은 선호용어가 아닙니다: 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었습니다.
[e] 자발적 보고 자료(혈관부종 및 두드러기 등의 사례가 관찰됨). 일부 사례는 임상시험에서도 관찰되었습니다.
[f] 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증 및 망막 정맥 혈전증을 포함합니다.
[g] pJIA 환자에서도 보고된 이상반응
[h] 시판 후 확인된 이상반응.

[표 4][e] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응 (류마티스 관절염 프로그램 - A3921133)[a]

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

[a] 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구
[b] 세균성 관절염의 빈도는 세균성 관절염과 감염성 관절염의 선호용어(PT)에 대한 합으로 결정되었습니다.
[c] 비흑색종 피부암은 2013년에 이상반응으로 확인되었습니다. '비흑색종 피부암'은 선호용어가 아닙니다: 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었습니다.
[d] 정맥혈전색전증 (예: 폐색전증, 심부 정맥 혈전증 및 망막 정맥 혈전증).
[e] 이 표는 100 환자-년당 발생률 근거입니다.
[f] 시판 후 확인된 이상반응.

2) 류마티스 관절염에 대한 임상시험
안전성 정보는 6-24개월로 각각 기간이 다른 6건의 이중 눈가림, 대조, 다기관 임상시험(시험 I-VI)을 포함합니다. 이 시험에서 모든 환자는 중등도에서 중증의 류마티스관절염 환자였습니다. 이 약 투여군 환자의 평균 연령은 만 52.1세였으며 83.2%가 여성이었습니다. 장기 안전성분석을 위한 피험자분포는 (조기 개발 시험단계를 포함한) 이중눈가림, 대조시험에 참여했고, 두 개의 장기 안전성 시험 중 하나에 참여한 모든 환자를 포함하였습니다. 장기 안전성 시험의 설계는 임상적 판단에 따라 용량 조절을 허용하였으며 이에 따라 장기 안전성 자료의 해석에는 제한이 있습니다. 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 19,405.8환자-년이었습니다. 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 (N=4362), 무작위배정, 허가 후 안전성 연구 (PASS)의 안전성 정보 또한 본문에 포함됩니다. 이 연구에서 환자들은 배경약물로 안정적 용량의 메토트렉세이트를 투여받았고, 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인(다음과 같은 심혈관계 위험요인: 현재 흡연자, 진단된 고혈압, 당뇨, 조기관상동맥질환의 가족력, 혈관재생술을 포함하는 관상동맥질환의 병력, 관상동맥우회술, 심근경색, 심장정지, 불안정협심증, 급성 관상동맥증후군 및 류마티스 관절염과 관련된 기타 관절질환의 존재(예: 결절, 쇼그렌증후군, 만성질환 빈혈, 폐증상))이 있었습니다. 현재 또는 과거 흡연자였던 토파시티닙 환자의 대다수(90% 이상)는 흡연기간이 10년 이상이었고, 흡연기간의 중앙값은 각각 35.0년과 39.0년이었습니다. 환자들은 1:1:1 비율로 공개라벨 토파시티닙 10 mg 1일 2회, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 또는 TNF 억제제에 무작위 배정되었습니다(TNF 억제제는 매주 에타너셉트 50 mg 또는 격주 아달리무맙 40mg이었습니다). 공동 일차 평가변수로서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)과 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 평가되었습니다. 평가변수의 누적 발생률과 통계적 평가는 맹검으로 수행되었습니다. 이 연구는 3년간 적어도 1500명의 환자들을 추적해야 하는 사례기반 연구입니다. 폐색전증의 용량 의존적 신호로 인해, 환자들은 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여를 중단하고 5mg 1일 2회 투여로 전환되었습니다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상 반응은 중대한 감염이었습니다. 대조 임상시험에서 첫 3개월동안 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 상기도감염, 코인두염, 설사, 구역 및 고혈압이었습니다. 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%이었습니다.

(1) 전반적인 감염
제3상 대조 임상시험에서, 0-3개월 동안의 감염률은 총 122명의 위약투여군 중 18.9%(23명)에 비해 이 약 단독투여 5 mg 1일 2회 투여군(총 616명)에서 16.2% (100명), 10 mg 1일 2회 투여군(총 642명)에서 17.9% (115명)이었습니다. 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)이었습니다. 이 약과 관련하여 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염, 코인두염 및 요로감염 (각각 환자의 4%, 3% 및 2%) 이었습니다. 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 100환자-년 당 48.9명, 41.9명이었습니다. 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, 50.3명이었습니다. 감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었습니다.

(2) 중대한 감염
단독투여로 6개월 및 24개월 동안 진행된 대조 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100환자-년 당 1.7명, 1.6명이었고, 위약군에서는 100환자-년 당 0명이었습니다. 메토트렉세이트 단독투여군에서는 100 환자-년 당 1.9명이이었습니다. DMARDs 배경치료로 6, 12, 24개월 동안 진행된 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 DMARDs 배경치료 위약 투여군에서 100환자-년 당 1.7명이었으며, DMARDs와 이 약 5 mg 1일 2회 병용투여군에서 100환자-년 당 3.6명, DMARDs와 이 약 10 mg 1일 2회 병용투여군에서 100 환자-년 당 3.4명이었습니다. 제2상 및 3상 임상시험과 장기 연장시험으로 구성된 장기 안전성시험의 전체 노출환자에서, 중대한 감염의 전체 발생률은 이 약 5mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100환자-년 당 2.4명 및 3.0명이었습니다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로감염, 연조직염, 위장염, 게실염이었습니다. 기회감염의 사례가 보고되었습니다. 중대한 감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었습니다.

(3) 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 않았습니다. 이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 결핵은 이 약 5mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0건, 10mg을 1일 2회 투여한 환자에서 6건 (100환자-년 당 0.5 건)보고되었습니다. 이 약의 10mg 과 5mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100환자-년 당 0.5 (0.1, 0.9) 건이었습니다. 전신 결핵의 사례가 보고되었습니다. 결핵 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 10 개월 (152일에서 960일 범위)이었습니다.

(4) 기회 감염 (결핵 제외)
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5mg 및 10mg을 1일 2회 투여한 환자에서 기회 감염이 보고되지 않았습니다. 이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 기회 감염은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4건 (100환자-년 당 0.3 건), 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4 건 (100환자-년 당 0.3 건)이 보고되었습니다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100환자-년 당 0.0 (-0.5, 0.5) 건이었습니다. 기회 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 8 개월 (41일에서 698일 범위)이었습니다.

(5) 바이러스 재활성화
임상시험에서, 일본 및 한국 환자에서의 대상포진 비율이 다른 모집단에 비해 높게 나타났습니다. 절대 림프구 수가 1,000 cells/mm³ 미만인 환자에서 대상포진의 위험이 증가할 수 있습니다. 대상포진 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었습니다.

(6) 정맥혈전색전증
폐색전증(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT) 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었습니다.
• 완료된 류마티스 관절염 임상시험
4주-24개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 4주-12주의 위약기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 0.57), 0.00명(0.00, 0.77) 및 0.40명(0.01, 2.22)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 0.57), 0.21명(0.01, 1.16) 및 0.40명(0.01, 2.22)이었습니다. 4주-24개월의 무작위배정, 대조 임상시험 전체 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.12명(0.02, 0.34) 및 0.15명(0.03, 0.44)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.15명(0.04, 0.40) 및 0.10명(0.01, 0.36)이었습니다. 완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.12명(0.06, 0.22) 및 0.13명(0.08, 0.21)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.17명(0.09, 0.27) 및 0.15명(0.09, 0.22)이었습니다.

(7) 악성 종양
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 받은 환자 중 0명, 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 보고되었습니다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100환자-년 당 0.3 (-0.1, 0.7) 건이었습니다. 이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 5건 (100환자-년 당 0.4 건), 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 7 건 (100환자-년 당 0.6 건)이 보고되었습니다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100환자-년 당 0.2 (-0.4, 0.7) 건이었습니다. 이러한 악성 종양 중 하나는 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에게서 0에서 12개월 사이에 나타난 림프종 사례였습니다. 장기 연장 시험에서 관찰된 악성 종양을 포함하여 가장 흔한 악성 종양의 종류는 폐암 및 유방암이었으며, 그 다음으로는 위암, 직장암, 신세포암, 전립선암, 림프종 및 악성 흑색종이었습니다.

(8) 실험실 검사
· 림프구
임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.3 %에서 ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하였습니다. 장기 안전성시험군에서, 이 약 5 mg 1일 2회 투여 및 10 mg 1일 2회 투여 환자 전체의 1.3%에서 ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하였으며, 8.4%에서 ALC는 500-750 cells/mm³수치로 감소하였습니다. ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하는 것은 중대한 감염의 사례 증가와 관련이 있습니다.
· 호중구수
임상시험에서, 이 약 5mg 및 10mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.08%에서 ANC가 1,000 cells/mm³ 미만으로 감소하였습니다. ANC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소한 경우는 어떤 치료군에서도 관찰되지 않았습니다. 호중구 감소증과 중대한 감염의 발생 간 확실한 인과관계는 없습니다. 장기 안전성 임상시험에서 확인된 ANC 감소의 형태와 발생률은 대조 임상 시험에서 관찰된 것과 일치하였습니다.
· 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 확인하였습니다. 간 효소 증가를 경험한 환자에서, 병용 DMARDs 용량의 감소, 이 약 투여 중단 혹은 투여량 감소와 같이 치료 요법을 변경한 경우, 간 효소가 감소하거나 정상화되었습니다. 단독요법의 대조 임상시험에서 (0-3개월) 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군간 ALT 또는 AST 증가의 발생률 차이는 관찰되지 않았습니다. 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 관찰되었습니다. 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 관찰되었습니다. 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 관찰되었습니다. 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 관찰되었습니다. 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 관찰되었습니다. 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 관찰되었습니다. 이 약 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자에서 약 2.5개월에, 약물-유도 간 손상이 한 건 보고되었습니다. 환자의 AST 및 ALT는 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며, 빌리루빈은 정상 상한 수치의 2배 초과(2X ULN)로 증가하였습니다. 이 환자는 입원 및 간 생검이 필요했습니다. ALT 및 AST 증가가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었습니다.

· 지질

임상시험에서, 지질 변수(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 트리글리세라이드)의 용량-관련 증가가 이 약 투여후 1개월 시점에 관찰되었으며, 이후 안정되었습니다. 대조 임상시험에서 베이스라인에서부터 시험종료시까지(6-24개월) 지질 변수의 변화는 아래와 같습니다:

- 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 않았습니다.

임상 시험에서 LDL 콜레스테롤 및 ApoB의 증가는 스타틴 요법에 반응하여 이 약 투여 이전 수치로 감소하였습니다. 장기 안전성 임상시험에서 지질 변수의 증가는 대조 임상시험에서 나타난 것과 일치하였습니다. LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 증가가 적어도 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었습니다.

· 혈청 크레아티닌

임상 시험에서, 이 약의 투여와 관련하여 혈청 크레아티닌의 용량-관련 증가가 관찰되었습니다. 12개월 안전성 분석에서 혈청 크레아티닌의 평균 증가값은 <0.1 mg/dL이었습니다. 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 중단하였습니다. 혈청 크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다.

3) 건선성 관절염에 대한 임상시험

활동성 건선성 관절염 환자(PsA)를 대상으로 2건의 이중맹검, 제3상 임상시험에서 이 약 5 mg 1일 2회 및 10 mg 1일 2회가 투여되었습니다. PsA-I(NCT01877668)은 12개월 임상시험으로 기존의 비생물학적 DMARDs에 적절히 반응하지 않으며, 종양괴사인자(TNF) 억제제 투여경험이 없는 환자들이 등록되었습니다. PsA-I 시험은 3개월의 위약대조 기간을 포함하였고, 아달리무맙 투여군(12개월 동안 1회 40 mg을 매 2주마다 피하투여) 또한 포함하였습니다. PsA-II(NCT01882439)은 6개월 동안의 임상시험으로 적어도 1개 이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자들이 등록되었습니다. 이 시험은 3개월의 위약대조 기간을 포함하였습니다. 이 2건의 제3상 임상시험에서, 무작위 배정된 238명의 환자들이 이 약 5 mg 1일 2회 투여, 무작위 배정된 236명의 환자들이 이 약 10 mg 1일 2회 투여받았습니다. 이 임상시험의 모든 환자들은 안정적인 용량의 비생물학적 DMARDs 투여(대부분 메토트렉세이트를 투여(79%))가 요구되었습니다. 무작위 배정된 이 약 투여군 474명에는 65세 이상의 환자 45명(9.5%)과 베이스라인에서 당뇨병이 있었던 환자 66명(13.9%)가 포함되었습니다. 이 약을 투여받은 활동성 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 류마티스 관절염환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였습니다.

• 정맥혈전색전증

완료된 6-12개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 3개월의 위약 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 6.75), 0.00명(0.00, 6.78) 및 0.00명(0.00, 6.87)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 6.75), 0.00명(0.00, 6.78) 및 0.00명(0.00, 6.87)이었습니다. 완료된 6-12개월 대조 임상시험의 무작위배정 전체 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 및 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 1.83) 및 0.00명(0.00, 1.87) 이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 1.83) 및 0.51명(0.01, 2.83)이었습니다. 완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 진행 중인 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 및 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.11명(0.00, 0.60) 및 0.00명(0.00, 0.58)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 0.40) 및 0.16명(0.00, 0.87)이었습니다.

4) 강직성 척추염에 대한 임상시험

전반적으로, 이 약을 투여한 강직성 척추염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 이 약을 투여한 류마티스 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치했습니다.

(1) 정맥혈전 색전증

통합 제2상 및 3상 무작위 대조 임상시험에서 최대 48주까지 이 약을 투여받은 420명의 환자(233 환자-년의 관찰)에서 정맥혈전 색전증 사례는 없었습니다.

(2) 전반적인 감염

통합 제2상 및 3상 임상시험에서 최대 16주의 위약-대조 기간동안 이 약 5 mg 1일 2회 투여(185명)에서 감염 빈도는 27.6%였고, 위약군(187명)에서는 23.0%였습니다. 통합 제2상 및 3상 임상시험에서 최대 48주 동안 이 약 5 mg 1일 2회로 투여받은 316명 중 감염 빈도는 35.1%였습니다.

(3) 중대한 감염

통합 제2상 및 3상 임상시험에서 최대 48주 동안 이 약 5 mg 1일 2회투여 환자 316명 중 1건의 중대한 감염(무균수막염)이 있었으며 이는 100 환자-년당 0.43명이었습니다.

5) 궤양성 대장염에 대한 임상시험

이 약은 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 4건의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(UC-I, UC-II, UC-III, 용량탐색시험UC-V)과 공개라벨 장기 연장 시험(UC-IV)이 수행되었습니다('12. 전문가를 위한 정보' 참조). 유도요법 시험 또는 유지요법 시험 중, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 이상반응은 코인두염, 콜레스테롤치 상승, 두통, 상기도 감염, 혈액 크레아틴포스포키나아제 증가, 발진, 설사, 대상포진이었습니다.

<유도요법 임상시험 (UC-I, UC-II, UC-V)>

3건의 유도요법 시험 중, 이 약 10 mg을 1일 2회 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 이상반응은 두통, 코인두염, 콜레스테롤치 상승, 여드름, 혈액 크레아틴포스포키나아제 증가 및 발열이었습니다.

<유지요법 임상시험 (UC-III)>

이 약 2개 용량 중 어느 한 용량군에서 4% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 흔한 이상반응을 표5에 나타내었습니다.

[표5] 궤양성 대장염의 유지요법 임상시험(UC-III) 중 흔하게 나타난 이상반응*

선호용어	이 약 5 mg 1일 2회	이 약 10 mg 1일 2회	위약
	N = 198 (%)	N = 196 (%)	N = 198 (%)
코인두염	10	14	6
콜레스테롤치 상승**	5	9	1
두통	9	3	6
상기도 감염	7	6	4
혈액 크레아티닌 포스포키나제 증가	3	7	2
발진	3	6	4
설사	2	5	3
대상포진	1	5	1
위장염	3	4	3
빈혈	4	2	2
구역	1	4	3

* 이 약 2개 용량 중 어느 한 용량군에서 환자의 4% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1%이상 더 많이 보고됨

** 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증, 혈중 콜레스테롤 증가, 이상지질혈증, 혈중 트리글리세리드 증가, 저밀도 지질단백 증가, 저밀도 지질단백 이상 또는 지질 증가를 포함

장기간의 연장시험에서, 악성종양(고형암, 림프종, 비흑색종 피부암 포함)이 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 더 빈번하게 관찰되었습니다. 4건의 폐색전증 사례가 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 보고되었으며, 이는 진행성 암환자의 사망 1건을 포함합니다. 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서, 5 mg 1일 2회 투여군과 비교하여 관찰된 용량 의존적 이상반응은 대상포진, 중대한 감염 및 비흑색종 피부암을 포함합니다.

• 정맥혈전색전증

완료된 8주의 무작위배정, 위약대조 유도요법 임상시험에서, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 2.22) 및 1.98명(0.05, 11.04)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 2.22) 및 1.99명(0.05, 11.07)이었습니다. 완료된 52주의 무작위배정, 유지요법 임상시험에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 및 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 2.48) 및 0.00명(0.00, 2.35) 이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 2.48) 및 0.00명(0.00, 2.35)이었습니다. 완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 진행 중인 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 및 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 0.54) 및 0.20명(0.05, 0.52)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 0.54) 및 0.05명(0.00, 0.28)이었습니다.

[국내 시판 후 조사결과]

○ 류마티스관절염 및 건선성관절염 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 98개월 동안 류마티스관절염 환자 1,009명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 25.87%(261/1,009명, 388건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 1.98%(20/1,009명, 23건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.07%(31/1,009명, 32건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	안면 부종, 무력증, 흉부 불편감, 전신 부종, 얼굴 종창
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 대상 포진, 연조직염, 세균성 관절염, 인플루엔자, 급성 신우신염, 편도 주위 농양, 진균성 부비동염	-
	손상, 중독 및 시술 병합증	-	-
	근골격 및 결합조직 장애	활액막염	류마티스 결절
	각종 신경계 장애	단일 신경염	어지러움, 단일 신경염, 헤르페스 후 신경통
	각종 위장관 장애	-	변비, 입 궤양 형성
	각종 심장 장애	-	빈맥
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	전립선암	-
	신장 및 요로장애	-	배뇨 곤란
	호흡기, 흉곽 및 종격장애	간질성 폐 질환	습성 기침
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	-
	피부 및 피하 조직 장애	-	탈모, 피부염, 습진, 피부 장애
	임상검사	-	체중 감소

재심사에 따른 궤양성 대장염 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 107명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 40.19% (43/107명, 총 86건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

	기관계	중대한 약물이상반응 0.93%(1/107명, 1건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.15%(13/107명 17건)
흔하게 (1~10%미만)	각종 위장관 장애	-	궤양성 결장염 악화
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	각종 위장관 장애	-	위식도 역류 질환
	생식계 및 유방 장애	-	무월경, 위축성 외음질염, 자궁 경부 용종, 자궁 경부 염증, 월경 불규칙
	피부 및 피하 조직	-	손발톱 박리증, 피부 과다 색소 침착
	대사 및 영양 장애	-	식욕 증가
	양성, 악성 및 상세 불명의신생물(낭종 및 용종 포함)	-	본태성 혈소판 증가증, 자궁 평활근종
	전신장애 및 투여 부위 병태	효과 없는 약물	통증

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염

이 약을 투여한 환자에서 세균, 항산균, 침습성 진균, 바이러스 또는 기타 기회감염원에 의해 중대한 그리고 종종 치명적인 감염이 보고되었습니다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴, 요로감염, 연조직염, 대상포진, 기관지염, 패혈쇼크, 게실염, 위장염, 충수염 및 패혈증이었습니다. 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 보고되었습니다. 일부 환자들의 경우 국소 질환 보다는 전신 질환을 보였으며, 종종 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드와 같은 면역 조절 약물을 병용하고 있었습니다. 궤양성 대장염군에서, 이 약 5 mg 1일 2회 투여와 비교하여, 이 약 10 mg 1일 2회 투여는 더 높은 중대한 감염의 위험성과 연관되었습니다. 또한, 대상포진 기회감염(수막뇌염, 안과학적 및 파종성 피부 감염 포함)이 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자들에서 관찰되었습니다. 임상시험에서 보고되지 않았던 다른 중대한 감염이 나타날 수 있습니다 (예, 콕시디오이데스 진균증). 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 투여환자에서 중대한 감염의 용량 의존적 증가가 관찰되었습니다. 이러한 중대한 감염 중 일부는 사망을 초래했습니다. 기회감염 또한 이 연구에서 보고되었습니다. 이 약은 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 됩니다. 다음과 같은 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에는 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 합니다:

- 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 합니다. 만약 환자에게 중대한 감염, 기회 감염, 혹은 패혈증이 나타날 경우 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이 약의 치료 중 새로운 감염이 나타난 환자의 경우 면역력이 악화된 환자에게 적절한 진단 검사를 즉각적이고 완전하게 실시해야 합니다. 적절한 항생 치료를 시작하고, 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 합니다. 감염의 위험성은 림프구감소증 정도가 심할 수록 높아질 수 있고, 개개 환자에서 감염의 위험성을 평가시 림프구수가 고려되어야 합니다. 림프구감소증에 따른 투여중단 및 모니터링 기준은 용법 및 용량을 참고합니다.

(1) 결핵

이 약을 투여하기 전에 환자에 대한 잠복 또는 활성 감염 여부를 검사하고 평가해야 하며, 투여 중에도 계속해서 평가하여야 합니다. 잠복 결핵이 있는 환자는 이 약 투여 전 표준 항산균 치료법으로 치료해야 합니다. 잠복 또는 활성 결핵에 대한 과거병력이 있고 적절한 치료 절차가 확정될 수 없는 환자와 잠복 결핵검사에서 음성이 나타났으나 결핵감염 위험인자가 있는 환자의 경우에는 이 약 투여 전에 항결핵 요법을 고려해야 합니다. 각 환자에게 항결핵 요법을 시작하는 것이 적절한 지에 대한 결정에 있어 결핵 치료전문의와 상담할 것을 권장합니다. 치료 시작 전 잠복 결핵 감염 검사에서 음성으로 나타났던 환자들을 포함하여 환자들의 결핵의 징후와 증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링해야 합니다.

(2) 바이러스 재활성화

이 약에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화 사례를 포함한 바이러스 재활성화(예: 대상 포진)가 관찰되었습니다. 이 약을 투여받은 일본 및 한국 환자들에서 대상포진의 위험성이 더 높게 나타났습니다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 투여 환자에서 대상포진 사례의 증가가 관찰되었습니다. 이 약을 투여받은 환자들에서 B형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었습니다. 만성 바이러스성 간염 재발에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려진 바가 없습니다. B형 또는 C형 간염에 양성으로 확인된 환자는 임상시험에서 제외되었습니다. 이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사가 수행되어야 합니다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험 요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 이 약 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하는 1건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 이 약 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었습니다. 이 약 10mg 1일 2회는 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염 환자에게 투여하지 않습니다. 이 약의 투여를 시작하거나 유지하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 합니다.

3) 주요 심혈관계 이상반응(심근경색증 포함)

적어도 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자에 대한 1건의 대규모, 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 이 약 5 mg 1일 2회, 이 약 10 mg 1일 2회 또는 TNF 억제제를 투여 받았습니다. 이 연구의 3개 투여군 모두에서 심근경색증 사례를 포함한 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 관찰되었습니다. TNF 억제제에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었습니다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE는 65세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 죽상경화성 심혈관 질환(ASCVD) 병력이 있는 환자에서 더 흔했습니다. 65세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자(예: ASCVD 병력)의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 합니다.

4) 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 합니다. 이 약은 악성 종양에 대한 생체방어능력에 영향을 미칠 가능성이 있습니다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, TNF 억제제에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 악성종양의 증가가 관찰되었습니다. NMSC 제외한 악성종양은 65세 이상 환자와 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자에서 더 흔했습니다. 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자 및 기타 악성종양 위험요인(예: 악성종양이 현재 있거나 악성종양의 병력이 있는 경우)이 있는 환자의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 합니다. 이 약을 투여 받은 환자 및 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서 림프종이 관찰되었습니다. 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 않습니다. 이 약 투여 환자에서 폐암이 관찰되었습니다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 이 약 10 mg 1일 2회 투여환자에서 증가가 관찰되었습니다. 이 약 투여 환자에서 보고된 30건의 폐암 중 2건을 제외한 모든 사례가 현재 또는 과거 흡연자에서 발생했습니다. 류마티스 관절염 환자는 일반모집단 보다 폐암 발생 위험이 더 높을 수 있습니다. 폐암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 췌장암 등을 포함한 다른 악성종양들이 임상시험 및 시판 후에 관찰되었습니다. 이 약의 JAK 억제작용이 악성 종양의 발생 및 경과에 어떤 역할을 하는 지는 알려진 바 없습니다. 65세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 적절한 치료제가 없는 경우에만 이 약을 사용해야 합니다. 7편의 류마티스 관절염 대조 임상시험에서 12개월의 약물 노출 동안 DMARDs와 병용 또는 단독으로 이 약을 투여받은 3,328명의 환자에서 11건의 고형암과 1건의 림프종이 보고되었습니다. 위약을 투여받은 809명의 환자에서는 고형암과 림프종이 보고되지 않았습니다. 3,000명 이상의 환자들이 1년간 이 약을 투여받았으며(2,098환자-년), 반면 약 680명의 환자들이 최대 6개월간 위약을 투여받았습니다(203환자-년). 이 약 투여 시 노출정도를 보정하여 산출한 악성종양의 발생률은 100환자-년당 0.62였습니다. 이 약으로 치료받는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 장기간의 연장 임상시험에서도 림프종 및 고형암이 보고되었습니다. 비흑색종피부암을 제외한 악성종양의 발생률은 100환자-년당 1.12로 대조기간에서 관찰된 것과 일관되었습니다. 2건의 활동성 건선성 관절염 대조 임상시험에서, 이 약과 비생물학적 DMARDs를 투여(6-12 개월간 약물노출)받은 474명의 환자에서 3건의 악성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발생하였으나 위약과 비생물학적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출)받은 236명의 환자에서는 0건, 아달리무맙과 비생물학적DMARDs를 투여(12개월간 약물노출)받은 106명의 환자에서는 0건이 발생하였습니다. 림프종은 보고되지 않았습니다. 이 약을 투여받은 건선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 악성종양이 또한 보고되었습니다. 1220명에 대한 궤양성 대장염 대조 임상시험(8주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고형암 또는 림프종은 관찰되지 않았습니다(0건). 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 악성종양(고형암 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었습니다. de-novo 신장 이식 환자를 대상으로 한 제2B상 용량조절 임상시험에서, 모든 환자가 바실릭시맙, 고용량 코르티코스테로이드 및 마이코페놀릭산 제제를 투여받았습니다. 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 않았습니다.

5) 비흑색종 피부암

이 약을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었습니다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 NMSC가 보고되었습니다. 이 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 투여 환자에서 피부 편평세포암종을 포함한 전체 NMSC의 증가가 관찰되었습니다. 고령자 및 NMSC의 기왕력 환자에서 NMSC의 발생률이 더 높기 때문에, 이러한 환자에 투여할 때에는 주의합니다. 피부암 위험성이 높은 환자에게는 정기적인 피부검사가 권장됩니다. 궤양성 대장염군에서, 이 약 10 mg 1일 2회 투여는 비흑색종 피부암의 더 높은 위험성과 연관되었습니다.

6) 정맥혈전색전증

염증성 질환을 치료하기 위해 이 약과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했습니다. 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 이러한 이상반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 이 약 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았습니다. 이러한 이상반응은 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했습니다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 합니다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 합니다.

7) 간질성 폐질환

만성 폐질환의 병력이 있는 환자에서 감염이 쉽게 일어날 수 있으므로, 주의가 필요합니다('3. 신중투여'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 없습니다.

8) 위장관 천공

적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구를 포함한 임상시험에서 위장관 천공사례가 보고되었습니다. 이러한 사례에서 이 약의 약물작용기전인 JAK 억제작용의 역할은 알려진 바 없습니다. 사례로는 게실천공, 복막염, 복부농양 및 충수염이 주로 보고되었습니다. 류마티스 관절염에 대한 임상시험에서(2상, 3상 및 장기 연장 시험), 이 약 투여 시 위장관 천공의 발생률은 100환자-년당 0.177이었습니다. 위장관 천공이 나타난 류마티스 관절염 환자들은 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs) 및/또는 코르티코스테로이드를 병용투여하고 있었습니다. 위장관 천공을 일으키는데 대하여 이러한 병용약물과 이 약의 관련성은 알려져 있지 않습니다. 궤양성 대장염 임상시험에서, 이 약 투여군 및 위약군 간에 위장관 천공의 빈도 차이는 없었으며, 환자들 대다수는 배경약물로 코르티코스테로이드를 투여받고 있었습니다. 이 약은 위장관 천공 위험이 높은 환자 (예, 게실염 병력이 있는 환자 또는 NSAIDs를 복용중인 환자)에게 주의하여 사용해야 합니다. 새로운 복부 증상을 나타낸 환자는 조기에 위장관 천공여부를 발견하기 위해 즉시 검사를 받아야 합니다.

9) 골절

임상 시험 및 시판 후 사용 중에 이 약을 투여 받은 환자에서 골절이 관찰되었습니다. RA 환자를 대상으로 한 제3상 대조 임상시험의 통합분석에서, 0-3개월 동안 노출 시 골절 발생률은 이 약 5 mg 1일 2회 투여군, 이 약 10 mg 1일 2회 투여군, 아달리무맙 투여군 및 위약군에서 각각 100환자-년당 2.11명, 2.56명, 0.70명 및 4.43명이었습니다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, 이 약 5mg, 이 약 10mg 및 TNF 억제제 투여 시 골절 발생율은 각각 100 환자-년당 2.79 명, 2.87명 및 2.27 명이었습니다. TNF 억제제에 비해, 이 약 5 mg 투여군의 골절 위험비(95% 신뢰구간)는 1.23(0.96, 1.58), 토파시티닙 10 mg 투여군의 위험비(95% 신뢰구간)는 1.26(0.97, 1.62)이었습니다. 고령자, 여성 환자 및 코르티코스테로이드 사용 환자와 같이 알려진 골절 위험인자가 있는 환자는 주의해야합니다.

10) 과민반응

시판 후 경험에서 이 약 투여와 관련 있는 과민반응 이 보고되었습니다. 알레르기 반응으로 혈관부종과 두드러기가 나타났으며, 중대한 사례도 보고되었습니다. 중대한 사례의 대부분은 다양한 알레르기 병력이 있는 환자에서 나타났습니다. 중대한 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단합니다.

11) 예방 접종

이 약의 투여를 시작하기 전에 최신의 예방 접종 가이드라인에 따라 예방 접종을 실시해야 합니다. 이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 감염의 2차 전염에 대한 자료는 없습니다. 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안 됩니다. 다만 접종이 필요한 경우 환자의 면역능력을 고려하여 결정하여야 하며, 생백신 접종 후 이 약의 투여시작은 최신의 예방접종 가이드라인에 따르도록 합니다. 또한 이 약을 복용 중인 환자는 최근에 생백신(예, 수두백신)을 접종받은 자와의 접촉을 피해야 합니다. 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 평가하였습니다. 토파시티닙(57%) 및 위약(62%) 투여군에서 유사한 비율로 인플루엔자 백신에 대한 적절한 체액성 반응(3 가지 항원 중 2개 이상에서 4배 이상 증가)이 나타났습니다. 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 관찰되었습니다. 이에 대한 임상적 유의성은 알려진 바 없습니다. 인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 동시 투여하여 체액성 반응을 평가한 별도의 백신 연구에서 환자들은 약 22개월(중앙값) 동안 토파시티닙을 1회 10 mg씩 1일 2회 투여받았습니다. 메토트렉세이트 투여 여부에 상관없이 토파시티닙을 투여받은 환자의 60% 이상에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응이 나타났습니다. 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 일관됩니다. 메토트렉세이트를 배경약물로 투여중인 류마티스 관절염 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 예방접종하였습니다. 6주 후에, 이 약과 위약투여 환자에서 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났습니다. 이러한 반응은 만 50세 이상의 건강한 지원자에서도 유사하였습니다. 이 시험에서 수두감염의 병력이 없고 베이스라인에서 항수두항체가 없었던 1명의 환자가 예방접종 16일후, 이 약 투여 2일 후에 수두대상포진바이러스의 감염을 경험하였습니다. 이 약의 투여는 중단되었으며, 환자는 표준용량의 항바이러스제 투여로 회복되었습니다. 이 환자는 이 후 백신에 대한 지연성 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났습니다.

12) 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 감소하였습니다. 500 cells/mm^3 미만인 ALC는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었습니다. 림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm^3 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다. 베이스라인 및 이후 매 3개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구수에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고합니다.

(2) 호중구

이 약은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm^3미만)의 사례 증가와 관련이 있습니다. ANC가 1,000 cells/mm^3미만인 성인 환자에서는 이 약의 투여 시작이 권장되지 않습니다. ANC가 지속적으로 500-1,000 cells/mm^3 인 환자는 ANC가 1,000 cells/mm^3초과가 될 때까지 이 약 투여를 감량 또는 중단해야 합니다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량합니다. 기존에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단합니다. 호중구 수가 낮은 즉, ANC가 500 cells/mm^3 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다. 베이스라인과 치료 4-8주 후 그리고 이후 3개월마다 호중구 수를 관찰해야 합니다. ANC에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고합니다.

(3) 헤모글로빈

헤모글로빈 수치가 낮은 (즉, 9 g/dL 미만) 환자들의 경우 이 약의 투여를 시작하지 않습니다. 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만이거나, 헤모글로빈 수치가 치료 중 2g/dL를 초과하여 떨어진 환자는 이 약 투여를 중단해야 합니다. 베이스라인과 치료 4-8주 후 그리고 이후 3개월마다 헤모글로빈 수치를 관찰해야 합니다. 헤모글로빈 수치에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고합니다.

(4) 간 효소

이 약은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있습니다. 대부분 배경약물로 DMARDs (주로 메토트렉세이트)를 투여한 임상시험에서 나타났습니다. 잠재적인 약물-유도 간손상 사례를 파악하기 위해 주기적인 간기능 검사와 간 효소 상승 원인에 대해 즉각적으로 조사할 것을 권장합니다. 만약 약물-유도 간손상이 의심되는 경우, 이러한 간손상 진단이 배제될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

(5) 지질

이 약은 총 콜레스테롤, 저밀도 지질단백(LDL) 콜레스테롤 및 고밀도 지질단백 (HDL) 콜레스테롤을 포함하는 지질 검사수치의 증가와 관련이 있었습니다. 일반적으로 6주 이내에 최대 영향이 관찰되었고 이러한 지질검사 수치가 심혈관 질병 이환률 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았습니다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 증가가 보고되었습니다. 지질검사 수치에 대한 평가는 이 약 투여 시작 후 약 4-8주 동안 수행되어야 합니다. 고지혈증 관리를 위해 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 합니다. 이 약 투여로 인한 총 콜레스테롤 및 저밀도 지질단백(LDL)의 증가는 스타틴 요법에 의해 이 약 투여 전 수치로 감소시킬 수 있습니다.

13) 간장애 환자

이 약을 투여한 중등도 간장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 간기능이 정상인 환자보다 더 높았습니다. 더 높은 혈중농도는 이상반응 위험을 증가시킬 수 있습니다. 따라서 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량조절이 권장됩니다(용법·용량 참조). 중증의 간장애 환자에게 이 약은 사용해서는 안 됩니다. 경증의 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 임상시험에서 B형 또는 C형 간염바이러스가 양성인 환자 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 적은 없습니다.

14) 신장애 환자

이 약을 투여한 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 신기능이 정상인 환자보다 더 높았습니다. 따라서 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서는 이 약의 용량조절이 권장됩니다(용법·용량 참조). 중증 신장애 환자에서 혈액투석을 한 경우에도 감량한 용량을 유지하도록 합니다. 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않습니다.

15) 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 됩니다.

16) 이 약은 류마티스 관절염의 치료에 사용시, 류마티스전문의 또는 류마티스 관절염 치료에 전문 지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야합니다.

17) 이 약으로 치료받은 환자에게서 망막 정맥 혈전증이 보고되었습니다('4. 이상반응' 참조). 망막 정맥 혈전증을 암시하는 증상이 나타나는 경우 신속히 치료를 받도록 환자에게 조언해야 합니다.

18) 당뇨병 치료를 받는 환자에서 저혈당증

당뇨병 약물을 투여받는 환자에게 이 약의 투여 이후 저혈당증 사례가 보고되었습니다. 저혈당증 발생 시 항당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있습니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가합니다. 케토코나졸과의 병용투여(토파시티닙의 단회 투여)시 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 103% 및 16% 증가하였습니다.

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 증가합니다. 플루코나졸과의 병용 투여 시 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 79% 및 27% 증가하였습니다.

3) 강력한 CYP3A4 유도제: 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제 (예, 리팜핀)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 감소합니다. 리팜핀과의 병용투여시, 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 84% 및 74% 감소하였습니다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 권장되지 않습니다.

4) 면역억제제: 이 약은 강력한 면역 억제제 (예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와 병용 투여하는 경우 면역억제 작용이 증가할 위험이 있습니다. 약한 CYP3A4억제제인 타크로리무스와 병용 투여 시 이 약의 AUC는 21% 증가하고, C_{max}는 9% 감소하였습니다. 중등도의 CYP3A4억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 이 약의 AUC는 73% 증가하고, C_{max}는 17% 감소하였습니다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 궤양성 대장염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없습니다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안됩니다.

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 않았습니다. 이러한 in vitro 결과와 같이 인체 약물 상호작용시험에서도 이 약과 미다졸람(CYP3A4 기질)의 병용 투여 시 미다졸람의 약동학에 변화가 나타나지 않았습니다. In vitro 시험은, 류마티스 관절염 환자에서 이 약 1회 5 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 보여줍니다. In vitro자료에 의하면, 이 약은 치료농도에서 P-glycoprotein, 유기음이온 수송 폴리펩티드, 유기음이온 또는 양이온 수송체와 같은 수송체를 억제할 가능성은 낮았습니다.

6) 건강한 여성 지원자에서 이 약과 병용투여시 경구 피임제(레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올)의 약동학에 영향을 미치지 않았습니다.

7) 메토트렉세이트와의 병용 투여(메토트렉세이트 15-25 mg을 1주 1회 투여)는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았습니다. 이 약을 메토트렉세이트 15-25 mg 1주 1회 투여와 병용 시, 메토트렉세이트의 AUC 및 C_{max}가 각각 10% 및 13% 감소하였습니다. 이러한 메토트렉세이트 노출의 감소 정도에 따라 개별적인 메토트렉세이트 투여용량의 변경이 반드시 필요한 것은 아닙니다.

8) 이 약의 병용 투여는 메트포르민의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한 지원자에서 이 약이 유기 양이온 수송체(OCT2)를 저해하지 않는다는 것을 보여줍니다.

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 의미합니다. 따라서, 류마티스 관절염 환자에서 이 약을 CYP기질과 병용 투여 시 CYP 기질의 대사가 임상적으로 증가할 것으로 예상되지는 않습니다.

10) 소아 모집단: 상호작용 시험은 성인을 대상으로만 수행되었습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 임신한 여성을 대상으로 적절하게 잘 진행된 시험은 없습니다. 이 약은 임부 또는 임신가능성이 있는 여성에게 투여해서는 안 됩니다. 가임여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 용량투여 후 최소 4주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 합니다.

(2) 토파시티닙은 랫드와 토끼를 대상으로 한 실험에서 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 각각 73배 및 6.3배 노출 했을 때 태자손실, 최기형성을 보였습니다. 랫드의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장 용량 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 보였습니다. 최기형성은 각각 전신부종과 막성심실중격결손과 같은 외부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이 (경추궁손실; 넙다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 정강이뼈, 자뼈 구부러짐; 흉골피열; 갈비뼈 손실; 넙다리뼈 기형; 갈비뼈 분리증; 갈비뼈 융합증; 복장뼈분절 융합증 및 흉추 중추의 반중추)로 나타났습니다. 또한, 조기 및 말기 재흡수로 구성된 착상-후 손실이 증가하여 생존가능한 태아 수가 감소했습니다. 태아 평균 체중이 감소했습니다. 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 않았습니다. 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 나타났습니다. 최기형성은 흉복벽파열증, 배꼽내장탈장, 막성심실중격결손, 두개/골격 기형 (소구증, 소안구증), 정중선 및 꼬리 결손 등으로 나타났습니다. 또한 말기 재흡수와 관련된 착상-후 손실의 증가가 있었습니다. 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 않았습니다.

(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 감소하였습니다. 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 2세대 태아를 생산하는 능력에는 영향이 없었습니다.

2) 수유부

공개된 자료에 따르면, 토파시티닙은 모유로 이행됩니다. 공개문헌 및 시판후 자료에서 토파시티닙이 모유 수유 중인 영아에게 미치는 영향에 대한 정보는 인과관계가 없는 소수의 이상사례로 국한됩니다. 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없습니다. 많은 약물들이 모유를 통해 배출되고, 모유를 먹는 영아에게 토파시티닙에 의한 중대한 이상 반응 잠재성이 있기 때문에, 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여, 수유 중단 또는 약물 투여 중단을 결정해야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

류마티스 관절염 임상시험I-VI에 참여한 4,271명의 환자 중 65세 이상 고령자는 총 608명이었고, 이 중 85명은 75세 이상이었습니다. 중대한 감염은 이 약을 투여한 피험자 중 65세 이상에서 65세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났습니다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 이 약 투여 시 주의가 요구됩니다. 궤양성 대장염 임상시험에서 이 약을 투여받은 1156명의 환자 중, 총 77명(7%)이 65세 이상 이었습니다. 이 환자수는 젊은 환자 군에서의 반응과 다른지 비교하기에 충분치 않았습니다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 없습니다. 건강한 피험자를 대상으로 100 mg 단회 투여를 포함한 약동학적 자료에서 투여 용량의 95% 이상이 24시간 이내에 소실되었습니다.

2) 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없습니다. 대증적이고 보조적인 처치가 요구됩니다. 과량 투여한 경우, 환자에게 이상 반응과 관련한 증상 및 징후가 나타나는지 관찰할 것을 권장하며 이상 반응을 경험한 환자는 적절한 치료를 받아야 합니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 자크문정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)((주)제뉴파마)과 대조약 젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 토파시티닙를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	젤잔즈정5밀리그램 (토파시티닙시트르산염) (한국화이자제약㈜)	142.5±27.5	68.34±18.16	0.50 (0.33~1.50)	2.38±0.23
시험약	자크문정5밀리그램 (토파시티닙시트르산염) ㈜제뉴파마	137.6±27.2	64.22±20.22	0.50 (0.33~2.00)	2.43±0.26
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log 0.9381~ 0.9931	log 0.8573~1.0042	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 39)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간. 끝.

나. 이 약은 ㈜제뉴파마 자크문정5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜제뉴파마에 위탁제조 하였음.

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관 **■ 포장단위 :** 30정 ® = 등록상표 **■ 제품문의처 :** 고객상담전화(080-405-1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 본 제품은 GMP 규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 의약품 부작용 신고·피해구제 상담 : 1644-6223, 피해구제 상담 전용 : 14-3330

※ 이 첨부문서 개정일자(2025년 05월 22일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자: 2025.05.22

TOFIP-0

■ 제조의뢰자 환인제약(주) 경기도 안성시 공단로 50 ■ 제조자 (주)제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93