

- 결핵에 노출되었던 환자
- 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자
- 중도 결핵 또는 풍토 잔균증이 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 높게질 수 있고, 개개 환자에서 감염의 위험성을 평가시 림프구수가 고려되어야 한다. 림프구감소증에 따른 투여중단 및 모니터링 기준은 용법 및 용량을 참고한다.

(1) 결핵

이 약을 투여하기 전에 환자에 대한 장복 또는 활성 감염 여부를 검사하고 평가해야 하며, 투여 중에도 계속해서 평가하여야 한다. 장복 결핵이 있는 환자는 이 약 투여 전 표준 항산균 치료법으로 치료해야 한다. 장복 또는 활성 결핵에 대한 과거병력이 있고 적절한 치료 절차가 확정될 수 없는 환자와 장복 결핵검사에서 음성이나 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 장복 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 재활성화에 대해 포진과 관찰되었다. 이 약을 투여받은 일반 및 한국 환자들에서 대상포진의 위험성이 더 높게 나타났다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1년의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 투여 환자에게 대상포진 사례의 증가가 관찰되었다. 이 약을 투여받은 환자들에서 B형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성 바이러스성 간염 재발에 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 실험검사가 수행되어야 한다.

2) 주요 심혈관계 이상반응(심근경색 포함)

적어도 17지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자에 대한 1년의 대규모, 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 이 약 5mg 1일 2회, 이 약 10 mg 1일 2회 또는 TNF 억제제를 투여 받았다. 이 연구의 3개 투여군 모두에서 심근경색증 사례를 포함한 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 관찰되었다. TNF 억제제에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE는 66세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 죽상경화성 심혈관 질환(ASCOI) 병력이 있는 환자에서 더 흔했다. 66세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자에(ASCVD 병력)의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

3) 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 완전히 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 생체반응능력에 영향을 미칠 가능성이 있다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자 를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, TNF 억제제에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 악성종양의 증가가 관찰되었다. NMSC 제외한 악성종양은 66세 이상 환자와 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자에서 더 흔했다. 66세 이상의 환자, 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자 및 기타 악성종양 위험요인(예: 악성종양)이 현재 있거나 악성종양의 병력이 있는 경우이 있는 환자의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

이 약을 투여받은 환자 및 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1년의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여 환자에서 림프종이 관찰되었다. 특히, 높은 질환활성을 가진 류마티스 관절염 환자에서 림프종 발생 위험이 일반인이 비해 몇 배까지 높게 나타났다으며, 이 약인 Janus associated Kinase(JAK) 억제작용이 림프종 발생에 미치는 역할은 명확하지 않다. 이 약 투여 환자에서 폐암이 관찰되었다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1년의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 이 약 10 mg 1일 2회 투여환자에서 증가가 관찰되었다. 이 약 투여 환자에서 보고된 30건의 폐암 중 22건을 제외한 모든 사례가 현재 또는 과거 흡연자에서 발생했다. 류마티스 관절염 환자는 일반모집단 보다 폐암 발생 위험이 더 높을 수 있다. 폐암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 직장암 등을 포함한 다른 악성종양들이 임상시험 및 시판 후에 관찰되었다. 이 약의 JAK억제작용이 악성 종양의 발생 및 경과에 어떤 역할을 하는 지는 알려진 바 없다.

66세 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 한다. 7년의 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 (2,098환자-년), 반면 약 680명의 환자들이 최대 6개월간 위약을 투여받았다(203환자-년). 이 약 투여 시 노출정도를 보정하여 산출한 악성종양의 발생률은 100환자-년당 0.62였다.

이 약으로 치료받은 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 장기간의 연성 임상시험에서도 림프종 및 고형암이 보고되었다. 비흑색종피부암을 제외한 악성종양의 발생률은 100환자-년당 1.12로 대조기간에서 관찰된 것과 일치되었다. 22년의 활동성 건선성 관절염 대조 임상시험에서, 이 약과 비생물학적DMARDs를 투여(6~12 개월간 약물노출반은 474명의 환자에서 3건의 악성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발생하였 으나 위약과 비생물학적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출반은 236명의 환자에서는 0건, 아달리마맷과 비생물학적DMARDs를 투여(12개월간 약물노출반은 106명의 환자에서는 0건)이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 건선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연성시험에서 악성종양이 또한 보고되었다.

1220명에 대한 폐양성 대장염 대조 임상시험(8주 유도요법과 8주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고형암 또는 림프종은 관찰되지 않았다(12건). 장기 연성 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 악성종양(고형암 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이식 환자를 대상으로 한 제 28상 용량조절 임상시험에서, 모든 환자가 바실릴라티, 고용형 코르티코스테로이드 및 마이코페놀레이트를 투여받았다. 이 약을 투여받은 268명의 환자 중 5명(2.3%)에서 엽스테인 바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련된 장기이식 후 림프구 증식성 질환이 관찰되었고 사이클로스포린으로 치료받은 111명의 환자에서는 관찰되지 않았다.

4) 비흑색종 피부암

이 약을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1년의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 대상포진 피부 편평세포암종을 포함한 전체 NMSC의 증가가 관찰되었다. 고령자 및 NMSC의 기원력 환자에서 NMSC의 발생률이 더 높기 때문에, 이러한 환자 투여할 때에는 주의한다. 피부암 위험성이 높은 환자에게는 정기적인 피부검사가 권장된다. 폐양성 대장염군에서, 이 약 10 mg 1일 2회 투여는 비흑색종 피부암의 더 높은 위험성을 나타내었다.

5) 간질성 폐질환

만성 폐질환의 병력이 있는 환자에서 감염이 쉽게 일어날 수 있으므로, 주의가 필요하다(3. 신중투여'항 참조). 임상시험 및 시판후에 간질성 폐질환(일부 사망사례 포함)이 이 약 투여환자에서 보고되었다. 이 사례에서 이 약의 JAK 억제작용이 어떤 역할을 하는지는 알려진 바 없다.

6) 위장관 천공

적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1년의 대규모 무작위배정 PASS 연구를 포함한 이 약의 임상시험에서 위장관 천공사례가 보고되었다. 이러한 사례에서 이 약의 약물작용기전인 JAK 억제작용의 역할은 알려진 바 없다. 사례로는 게실천공, 복막염, 복부농양 및 충수염이 주로 보고되었다. 류마티스 관절염에 대한 임상시험에서2상, 3상 및 장기 연성 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 일으키는 데 대하여 이러한 병용약물과 이 약의 관련성은 알려져 있지 않다. 폐양성 대장염 임상시험에서, 이 약 투여군 및 위약군 간에 위장관 천공의 빈도 차이는 없었으며, 환자를 대다수는 병용약물로 코르티코스테로이드를 투여받고 있었다. 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.

가 골절

임상 시험 및 시판 후 사용 중에 이 약을 투여 받은 환자에서 골절이 관찰되었다. 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, 아달리마맷 투여군 및 위약군에서 각각 100환자-년당 2.11명, 2.66명, 0.70명 및 4.43명이었다. 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 발생률은 각각 100 환자-년당 2.79 명, 2.87명 및 2.27 명이었다. TNF 억제제에 비해, 이 약 5 mg 투여군의 골절 위험(95% 신뢰구간은 1.23(0.96, 1.58), 토파시티닙 10 mg 투여군의 위험비(95% 신뢰구간은 1.26(0.97, 1.62)이었다. 고령자, 여성 환자 및 코르티코스테로이드 사용 환자화 같이 알려진 골절 위험인자가 있는 환자는 주의해야한다.

8) 과민반응

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

9) 예방 접종

이 약의 투여를 시작하기 전에 최신의 예방 접종 가이드라인에 따라 예방 접종을 실시해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자에게 생백신 감염의 2차 전염에 대한 자료는 없다. 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안 된다. 다만 접종이 필요한 경우 환자의 면역력을 고려하여 결정하여야 하며, 생백신 접종 후 이 약의 투여시점은 최신의 예방접종 가이드라인에 따르도록 한다. 또한 이 약을 복용 중인 환자는 최근에 생백신에, 수두백신을 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. 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응(12가지 항원형 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 반응 이 나타났다. 토파시티닙 및 메토트렉세이트를 병용 투여한 환자군(60%)은 토파시티닙 단독요법군(89%)과 비교하여 폐렴구균 백신에 대해 더 낮은 반응률을 보였으며(66% 대 89%). 이는 상기 대조 임상시험의 결과와 일관된다. 메토트렉세이트를 병용약물로 투여중인 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 12주 동안의 이 약 5 mg 1일 2회 또는 위약투여를 시작하기 2~3주 전에 악독화 바이러스성 백신(소스타바스주; 대상포진생바이러스백신)을 예방접종하였다. 6주 후에, 이 약과 위약투여 환자에서 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다. 이러한 반응은 만 50세 이상의 건강한 자원자에서도 유사하였다. 이 시험에서 수두감염의 병력이 없고 헤르페스인에서 항수두형체가 없었던 1명의 환자가 예방접종 10일후, 이 약 투여 2일 후에 수두대상포진바이러스의 감염을 경험하였다. 이 약의 투여는 중단되었으며, 환자는 표준용량의 아미비라크제 투여로 회복되었다. 이 환자는 이후 백신에 대한 자연성 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다.

(1) 임상검사에서 대한 영향

(1) 림프구

이 약을 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/mm³ 미만인 ALC는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다. 림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm³ 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 베이스라인 및 이후 3개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구수에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(2) 호중구

이 약은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm³미만)의 사례 증가와 관련이 있다.

ANCA가 지속적으로 500-1,000 cells/mm³ 인 환자는 ANCA가 1,000 cells/mm³초과가 될 때까지 이 약 투여를 강령 또는 중단해야 한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 강령한다. 기준에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 중단 권장한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANCA 500 cells/mm³ 미만인 환자에서 이 약을 투여해서는 안 된다.

베이스라인과 치료 4~8주 후 그리고 이후 3개월마다 호중구 수를 관찰해야 한다. ANC에 따른 권장 용량 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 2g/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 참조한다.

(4) 간 효소

이 약을 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 병용약물로 DMARDs (주로 메토트렉세이트)를 투여한 임상시험에서 나타났다. 잠재적인 약물-유도 간 손상 사례를 파악하기 위해 주적정 간기능 검사와 간 효소 상승 원인에 대해 추가적으로 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 포함한 지질 검사수치의 증가와 관련이 있었다. 일반적으로 6주 이내에 최대 영향이 관찰되었고 이러한 지질검사 수치가 심혈관 질병 위험률 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확립되지 않았다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤을 증가 보고되었다. 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 약물에 의해 이 약 투여 전 수치로 감소시킬 수 있다.

11) 간장애 환자

이 약을 투여한 중등도 간장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 간기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 더 높은 혈중농도는 이산변을 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 중등도의 간장애 환자에서는 이 약의 용량조정이 권장된다(용법·용량 참조). 중증 간장애 환자에서 혈액투석을 한 경우에도 강력한 용량을 유지하도록 한다. 중증의 간장애 환자에서는 용량조정이 필요하지 않다. 임상시험에서 B형 또는 C형 간염병아리수가 양성인 환자 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 적은 없다.

12) 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 용량조정이 권장된다(용법·용량 참조). 중증 신장애 환자에서 혈액투석을 한 경우에도 강력한 용량을 유지하도록 한다. 중증의 신장애 환자에서는 용량조정이 필요하지 않다.

13) 다른 약제와의 병용

이 약은 TNF 억제제, IL-1R 억제제, IL-6R 억제제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 상호조절 조절제와 같은 생물학적 DMARDs 및 아자티오프린, 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 병용하는 류마티스 관절염 환자에 대해서는 연구된 바 없으며, 면역억제제와의 증가와 감염 위험 증가의 가능성 때문에 병용으로 사용해서는 안 된다.

4) 이 약은 류마티스 관절염의 치료에 사용시, 류마티스전염도 또는 류마티스 관절염 치료에 전문 지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야한다.

15) 이 약으로 치료받은 환자에서 망막 정맥 혈전증이 보고되었다(4. 이상반응' 참조). 망막 정맥 혈전증을 암시하는 증상이 나타나나 는 경우 신속히 치료를 받도록 환자에게 조언해야 한다.

16) 당뇨병 치료를 받는 환자에서 저혈당증

당뇨병 약물을 투여받은 환자에게 이 약의 투여 이후 저혈당증 사례가 보고되었다. 저혈당증 발생 시 항당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 케토코나졸과 병용투여때토파시티닙의 단위 투여시 이 약의 AUC 및 Cmax 는 각각 103% 및 16% 증가하였다.

2) 중등도의 CYP3A4 및 강력한 CYP2C9 억제제: 이 약은 중등도의 CYP3A4 억제작용 및 강력한 CYP2C9 억제작용을 모두를 나타내는 약물 (예, 플루코나졸)과 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 플루코나졸과의 병용 투여 시 이 약의 AUC 및Cmax는 각각 73% 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 Cmax는 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, Cmax는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 이 약의 AUC는 73% 증가하고, Cmax는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 폐양성 대장염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스 약제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.

5) 류마티스 관절염 환자에게 이 약 1회 5 mg씩, 1일 2회 투여 시 도달하는 항상상태 중 Cmax 의 16배 및 유효(free) Cmax의 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 억제하지나, 유도하지 않았다.

이러한 in vitro 결과와 같이 인해 약물 상호작용시험에서도 이 약과 미다졸람(CYP3A4 기질의 병용 투여 시 미다졸람의 약동학에 변화가 나타나지 않았다.

In vitro 시험은 류마티스 관절염 환자에서 이 약 1회5 mg, 1일 2회 투여시 도달하는 항상상태의 총 Cmax 및 유효(free) Cmax를 각각 538배, 893배 초과하는 농도에서, 이 약이 사람의 주요 약물대사 물질인 UGTsluridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의 활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다.

In vitro자료에 의하면, 이 약은 치료농도에서 P-glycoprotein, 유기음이온 수송 플리페티드, 유기음이온 또는 양이온 수송체와 같은 수송체를 억제할 가능성은 낮았다.

6) 건강한 여성 자원자에서 이 약과 병용투여시 경구 피임제레보노게스트렐 및 에치놀레스트라디올의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 7) 메토트렉세이트와의 병용 투여메토트렉세이트의 15~25 mg을 1주 1회 투여는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이 약 메토트렉세이트 15~25 mg 1주 1회 투여와 병용 시, 메토트렉세이트의 AUC 및 Cmax가 각각 10% 및 13% 감소하였다. 이러한 메토트렉세이트 노출의 감소 정도에 따라 개별적인 메토트렉세이트 투여용량의 변경이 반드시 필요한 것은 아니다.

8) 이 약의 병용 투여는 메토포르민에 약동학에 영향을 주지 않으며, 이는 건강한 자원자에서 이 약이 유기 양이온 수송체(OC72)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 약물 CYP기질과 병용 투여 시 CYP 기질의 대사가 임상적으로 증가될 것으로 예상되는 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 젖과 모유를 대상으로 한 실험에서 최대관장용량 10 mg 1일 2회의 각각 73배 및 63배 노출 했을 때 태아소산, 초기형성을 보였다. 젖의 배 · 태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장 용량 5 mg 1일 2회의 146배 노출 및 최대관장용량 10 mg 1일 2회의 73배 노출(젖에서 경구 용량 100 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 초기형성을 보였다. 초기형성은 각각 전신부종과 막상성실종격결손과 같은 일부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이 (경추궁소실, 넙다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 장강이뼈, 자뼈, 구부러짐, 흉골피알, 갈비뼈 손실, 넙다리뼈 기형, 갈비뼈 분리증, 갈비뼈 융합증; 복강벽분절 융합증 및 흉추 중추의 반중추로 나타났다. 또한, 조기 및 말기 재흡수후 구성된 적상-후 손실이 증가하여 생존가능한 태아 수가 감소했다. 태아 평균 체중이 감소했다. 젖드에서 관장용량 5 mg 1일 2회의 약 68배 노출 및 최대관장용량 10 mg 1일 2회의 약 29배 노출농도 (젖드에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

토와배 · 태자 발달시험에서 토파시티닙은 관장용량 5 mg 1일 2회의 약 13배 노출 및 최대관장용량 10 mg 1일 2회의 약 63배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 모태독성의 징후 없이 초기형성이 나타났다. 초기형성은 흉벽벽파열증, 배꼽나장탈장, 막상성실종격결손, 두개골격 기형 (소구증, 소안구증), 정중선 및 고리 결손 등으로 나타났다. 또한 말기 재흡수후 관련된 적상-후 손실의 증가가 있었다. 토끼에서 관장용량 5 mg 1일 2회의 약 3배 노출 및 최대관장용량 10 mg 1일 2회의 약 15배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

(3) 임신기 및 출생 후의 젖드 시험에서, 관장용량 5 mg 1일 2회의 약 73배 노출 및 최대관장용량 10 mg 1일 2회의 약 36배 노출농도 (젖드에서 경구 용량 50 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 생존한 새끼의 크기, 출생 후 생존 및 새끼 체중이 감소하였다. 젖드에서 관장용량 5 mg 1일 2회의 약 17배 노출 및 최대관장용량 10 mg 1일 2회의 약 8.3배 노출농도(젖드에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 행동 및 학습 평가, 성적 성숙 또는 세제 젖드가 짝짓기를 하고 독자 생존이 가능한 2세대 태아를 생하는 능력에는 영향이 없었다.

2) 수유부

공개된 자료에 따르면, 토파시티닙은 모유로 이행된다. 공개된한 및 시판후 자료에서 토파시티닙이 모유 수유 중인 영아에게 미치는 영향에 대한 정보는 인과관계가 없는 소수의 이상사례로 국한된다. 모유 성상에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

많은 약물들이 모유를 통해 배출되고, 모유를 먹는 영아에게 토파시티닙에 의한 중대한 이상 반응 잠재성이 있기 때문에, 수유부에 대한 약물의 사용에 고려하여야 하며, 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 임상시험-V에 참여한4,271명의 환자 중 65세 이상 고령자는 총 608명이었고, 이 중 85명은 75세 이상이었다. 중대한 감염은 이 약을 투여한 환자 중 65세 이상에서 65세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 이 약 투여 시 주의가 요구된다. 폐양성 대장염 임상시험에서 이 약을 투여받은 1165명의 환자 중, 총 77명(7%)이 65세 이상 이었다. 이 환자 수는 젊은 환자 군에서의 반응과 다른지 비교하여 충분치 않았다.

10. 과량투여에의 처리

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

2) 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 대증적이고 보조적인 처치가 요구된다. 과량 투여 경험, 환자에게 이상 반응과 관련한 증상 및 징후가 나타나지 시 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. 의약품동등성시험 결과*

지, 시험약 토파셀정5밀리그램 토파시티닙시트르산염(㈜중근당)과 대조약 젤잔정5밀리그램 토파시티닙시트르산염(한국화학(주)제약)을 2×2 교차시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 토파시티닙을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_{0-∞}, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	젤잔정5밀리그램 토파시티닙시트르산염(한국화학(주)제약)			
	132.1±27.0	58.57±5.24	0.50(0.33~1.50)	2.43±0.28
시험약	토파셀정5밀리그램 토파시티닙시트르산염(㈜중근당)			
	133.0±26.3	60.31±16.63	0.50(0.33~1.50)	2.42±0.28
기하평균비율의 90% 신뢰구간(7주: 80.00~125.00%)				
	98.65 ~ 103.36%	94.24 ~ 109.55%	-	-
AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값(범위, n=39)				
AUC _{0-∞} : 투약시기부터 최종혈중농도 정정상치 까지의 혈중농도-시간곡선면적적				
C _{max} : 최고혈중농도				
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간				
t _{1/2} : 일단 소실 반감기				

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 토파셀정10밀리그램 토파시티닙시트르산염