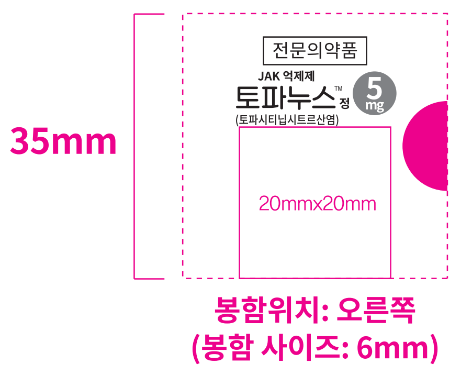
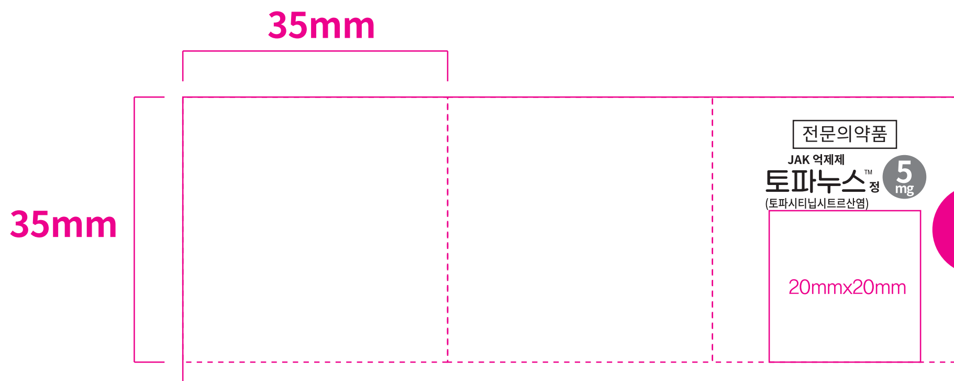
[색상에 유의하여 인쇄 바랍니다]

디자인 사양	자재명	토파누스정5mg_매뉴얼팩
주의사항 1. JPG 파일(그림파일)이나 PDF파일을 첨부하오니 그림유실, 데이터 오류 등 체크해 주시기 바랍니다. 2. 감리 일자는 일주일 전 협의바랍니다. 3. 감리를 가지 않을 경우 사전에 담당자와 협의하여 사진을 통해 인쇄 상태를 확인 할 수 있어야 합니다. 4. 파일에 문제가 있을 시 임의 변경 하지 마시고 연락 주시기 바랍니다. 5. 인쇄도수에 'P'를 표기한 경우 'PANTONE'을 의미합니다.	최종수정일	2025.08.22
	규격(장폭고)mm	204*490mm (접지 후 사이즈 35*35 mm)
	재질	캠퍼스지50g
	양면여부	양면인쇄
	매뉴얼팩 / 접지 유무	매뉴얼팩임 / 접지 있음
	비고	롤 타입 / 풀림방향 : 미출
위 사항을 지키지 않아 발생하는 문제는 본사에서 책임지지 않습니다.	문의전화	삼진제약 커뮤니케이션팀 02-3140-0693

인쇄도수		
1도	■ BLACK	규격칼선



봉합위치: 오른쪽
(봉합 사이즈: 6mm)



전문의약품

JAK 억제제

토파누스™정 5mg

(토파시티닙시트르산염)

Tofanus™ Tab. 5mg

- **원료약품 및 그 분량 :** 1정 중

유효성분: 토파시티닙시트르산염(별규) · · · · · · · · · · · · · · · · · · 8.078 mg (토파시티닙으로서 5 mg)

첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소/우유), 스테아르산마그네슘(돼지/돈지, 소/우지)
기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 오파드라이흰색(03B28796), 크로스카르멜로오스나트륨

- **성상 :** 흰색의 원형 필름코팅정제
- **효능·효과**

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.
-다 음-
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 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.
2. 건선성 관절염
이전 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만 18세 이상) 활동성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다. 이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다.
3. 강직성 척추염
기존 치료제에 적절히 반응하지 않는 활동성 강직성 척추염(AS) 성인(만 18세 이상) 환자의 치료에 사용된다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.
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) 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염의 치료. 이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

- **용법·용량**

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) 이 약은 질병의 진단 및 치료에 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 모니터링되어야 한다.
2. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 권장용량
이 약의 권장용량은 1회 5 mg, 1일 2회 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], 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, 1일1회 투여
다음의 환자에서: - 중등증 또는 중증의 신장애 환자 - 중등증의 간장애 환자* ['5. 일반적주의'항 참조]	1회 5 mg, 1일1회 투여
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 1회 5 mg 1일 2회로 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.
[2] 건선성 관절염 환자에 이 약은 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.
[3] 강직성 척추염의 임상적 개선은 이 약 투여 시작 후 16주 내에 관찰되었다. 이 기간 내에 임상적 개선을 보이지 않는 환자의 경우 지속적인 투여를 신중하게 고려해야 한다.

3. 궤양성 대장염의 권장용량
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 표2와 같다.
[표 2] 궤양성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량

궤양성 대장염	이 약
성인	1회 10 mg 1일 2회로 최소 8주동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주동안 투여한 후에도 적절한 치료적 유익성을 보이지 않으면 투여를 중단한다.
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: - 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 - 중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.
다음의 환자에서: - 중등증 또는 중증의 신장애 환자 - 중등증의 간장애 환자 ['5. 일반적주의'항 참조]	이 약 1회 10 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.
ALC 500 cells/mm^3 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500 - 1,000 cells/mm^3	이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. ANC가 1,000 cells/mm^3초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10 mg 1일 2회로 다시 증량한다. 기존에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. ANC가 1,000 cells/mm^3초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 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

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

- **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. 65세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.
2) 사망률
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 이 약 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 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시티닙 10 mg 1일 2회는 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염 환자에게 투여하지 않는다.
3) 악성 종양
염증성 질환을 치료하기 위해 이 약과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자들에게서 림프종, 고형 종양 등 악성 종양이 관찰되었다. 류마티스 관절염 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 이 약 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다. 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 한다. 이 약과 면역억제제를 병용투여받은 신장이식 환자에서 엡스테인-바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었다.
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 이 약 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 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 한다.
5) 혈전증
염증성 질환을 치료하기 위해 이 약과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했다. 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 높았다. 이러한 이상반응은 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다. 이 연구의 세 개 투여군 모두에서 심부정맥혈전증 사례가 관찰되었다. 환자들에 대해 투여시작 전과 투여 중 주기적으로 정맥혈전색전증 위험요인을 평가한다. 65세 이상 환자와 정맥혈전색전증 위험요인(예: 혈전증 병력)이 확인된 환자는 이 약을 주의하여 사용한다. 정맥혈전색전증의 징후 및 증상이 있는 환자는 긴급히 평가한다. 용법·용량 또는 효능·효과에 관계없이, 정맥혈전색전증이 의심되면 이 약을 중단한다.

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/mm^3미만인 환자
6) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm^3미만인 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 된다.

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
[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.
1) 이상반응
이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC)에 따라 표3과 4에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.
[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, 인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부비동염, 기관지염, 코인두염, 인두염	결핵, 게실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 바이러스 감염	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	백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증	
면역계		약물과민반응[e]	
대사 및 영양	고지혈증	이상지질혈증, 탈수	
정신계		불면증	
신경계	두통	감각이상	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증[f]	
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈	
위장관	복통, 구토, 설사, 구역, 위염, 소화불량		
간·담도		간지방증	
피부 및 피하조직	발진, 여드름[h]	홍반, 가려움	
근골격계 및 결합조직	관절통	근골격통증, 관절종창, 힘줄염	
전신 및 투여부위	발열, 말초 부종, 피로		
검사	감마 글루타밀 전달효소 증가, 혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	간효소 증가, 아미노전이효소 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장	

[a] 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험 통합 자료(시험 A3921133 제외)에 근거하였다.
[b] 이상반응은 공개라벨 장기 연장 시험에서만 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험으로 추정되었다.
[c] 세균성 관절염은 세균성 관절염과 감염관절염의 선호용어(PT)로 두 빈도의 합으로 빈도가 결정되었다.
[d] 비흑색종 피부암은 2013년에 이상반응으로 확인되었다. '비흑색종 피부암'은 선호용어가 아니다: 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다.
[e] 자발적 보고 자료(혈관부종 및 두드러기 등의 사례가 관찰됨). 일부 사례는 임상시험에서도 관찰되었다.
[f] 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증 및 망막 정맥 혈전증을 포함한다.
[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	근골격 통증	
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 결정되었다.
[c] 비흑색종 피부암은 2013년에 이상반응으로 확인되었다. '비흑색종 피부암'은 선호용어가 아니다: 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다.
[d] 정맥혈전색전증 (예: 폐색전증, 심부 정맥 혈전증 및 망막 정맥 혈전증).
[e] 이 표는 100 환자-년당 발생률 근거이다.
[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 포함한다. 이 시험에서 모든 환자는 중등도에서 중증의 류마티스관절염 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 19,405.8환자-년이었다. 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 (N=4362), 무작위배정, 허가 후 안전성 연구(PASS)의 안전성 정보 또한 본문에 포함된다. 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 관절 질환의 존재(예: 결절, 쇼그렌증후군, 만성질환 빈혈, 폐증상))이 있었다. 현재 또는 과거 흡연자였던 토파시티닙 환자의 대다수 (90 % 이상)는 흡연기간이 10년 이상이었고, 흡연기간의 중앙값은 각각 35.0년과 39.0년이었다. 환자들은 1:1:1 비율로 공개라벨 토파시티닙 10 mg 1일 2회, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 또는 TNF 억제제에 무작위 배정되었다(TNF 억제제는 매주 에타너셉트 50 mg 또는 격주 아달리무맙 40 mg 이었다). 공동 일차 평가변수로서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)과 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 평가되었다. 평가변수의 누적 발생률과 통계적 평가는 맹검으로 수행되었다. 이 연구는 3년간 적어도 1500명의 환자들을 추적해야 하는 사례기반 연구이다. 폐색전증의 용량 의존적 신호로 인해, 환자들은 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여를 중단하고 5 mg 1일 2회 투여로 전환되었다. 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.
(1) 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 안전성 시험에서 이 약의 총 노출 인구(총 4,867명)의 총 감염률은 100환자-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, 41.9명이었다. 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. 감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다.
(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 100 환자-년 당 1.7명, 1.6명이었고, 위약군에서는 100환자-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 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 3.4명이었다. 제2상 및 3상 임상시험과 장기 연장시험으로 구성된 장기 안전성시험의 전체 노출환자에서, 중대한 감염의 전체 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100환자-년 당 2.4명 및 3.0명이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로감염, 연조직염, 위장염, 게실염이었다. 기회감염의 사례가 보고되었다. 중대한 감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다.
(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 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 (100환자-년 당 0.5 건)보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이 (및 해당 95 % 신뢰구간)는 100환자-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.
(4) 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 (100환자-년 당 0.3 건), 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4 건 (100환자-년 당 0.3 건)이 보고되었다. 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) 건이었다. 기회 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 8 개월 (41일에서 698일 범위)이었다.
(5) 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. 대상포진 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.
(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 보고되었다.
• 완료된 류마티스 관절염 임상시험
4주 - 24개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 4주 - 12주의 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, 0.57), 0.00명(0.00, 0.77) 및 0.40명(0.01, 2.22)이었고, 심부정맥 혈전증의 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)이었다. 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)이었다. 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)이었다.
(7) 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 (100 환자-년 당 0.3건)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 100환자-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 (100환자-년 당 0.4 건), 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 7 건 (100환자-년 당 0.6 건)이 보고되었다. 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) 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.
(8) 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^3수치로 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

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 토파누스5밀리그램(토파시티닙시트르산염)[삼진제약(주)]은 대조약 토파누스10밀리그램(토파시티닙시트르산염)[삼진제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

- **저장방법 :** 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
- **포장단위 :** 30 정/병
- **제조원 :** 삼진제약(주)-경기도 화성시 향남읍 제약공단 1길 52

※ 본 첨부문서 문안 개정일자(2025년 08월 22일) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.samjinpharm.co.kr) 또는 소비자상담실(수신자부담 전화 080-082-1234)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
※ 사용기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 의사·약사의 지시에 따라 사용하십시오.
※ 제품의 사용기한은 제품포장에 따로 표기되어 있습니다.
※ 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.

08025
TOSS-03-01-3937

SAMJIN 삼진제약주식회사