Samil 삼일제약

Samil PKG 인쇄사양서

제품명 (File Name)	토파잭트정 10mg 설명서
자재코드(Version No.)	TZ03001-2025-1
규격(size)(mm)	200 × 400
양날개 size(mm)	N/A
앞날개 size(mm)	N/A
재 질	70모조
점 착(라벨, 케이스)	N/A
코 팅(Coating)	N/A
Roll type(라벨)	N/A
Roll 방향(라벨)	N/A
접착(Coaptation)	N/A
Font / size	고딕체 / 7 ~ (point)
Colors(도수)	1도 ■ K
파마코드	㈜제뉴파마 기준에 따름
변경사항 ① 신규 ② ③	
접지	㈜제뉴파마 기준에 따름

* 의약품을 사용하기 전 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

전문의약품

토파잭트® 정 10mg

(토파시티닙시트르산염)

TZ03001-2025-1

[원료약품의 분량] 1정 중
유효성분 : 토파시티닙시트르산염(벌규)‥‥16.56mg(토파시티닙으로서 10mg)
첨가제(동물유래) : 유당수화물(소의 젖)
첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX파란색(321A20 5020), 크로스카멜로오스나트륨

[성 상] 파란색의 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. 궤양성 대장염
코르티코테로이드, 아자티오프린, 6-메르캅토퓨린(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 아티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

[용법·용량]
1. 투여시 주의사항
1) 절제 림프구증(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 임시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다.
4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있다.
2. 궤양성 대장염의 권장용량
CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈환자에 대한 성인 권장용량은 표1와 같다.
[표 1] 궤양성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량

성인	1회 10mg 1일 2회로 최소 8주 동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주 동안 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 mg 으로 감량한다.
다음의 환자에서: -중등증 도 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* [*5. 일반적용의 '주의' 참조]	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.
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^3 초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10 mg 1일 2회로 다시 증량한다. 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. 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 때 까지 투여를 잠정 중단

장액혈전색전증(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 임원 또는 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염의 나타날 위험이 높다. 이러한 감염이 나타난 대부분의 환자들은 메토트레이트와 혹은 코르티코스테로이드 같은 면역억제제를 병용 투여하고 있었다. 중대한 감염이 나타난 경우, 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다. 보고된 감염은 다음을 포함한다:
• 폐렴환 혹은 폐 이외의 질환이 있는 활성결핵. 환자들은 이 약을 투여하기 전 및 투여 중에 잠복결핵 검사를 받아야 한다. 잠복결핵이 치료는 이 약 투여 전에 선행되어야 한다.
• 호모균증 및 간질성 혈림세포폐렴을 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 잠복결핵에 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 한기지 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 사전 후 안전성 연구에서 감작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시티닙 10mg 1일 2회는 류마티스 관절염 또는 건선증 관절염 환자에게 투여하지 않는다.
3) 악성 종양
염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자들에게서 림프종, 고형 종양 등 악성 종양이 관찰되었다. 류마티스 관절염 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다. 65세 이상 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 악성종양 위험요인에 노출된 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. 이 약과 면역억제제를 병용 투여받은 신장이식 환자에서 엡스타인-바 바이러스 (Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었다.
4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)
최소 한기지 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 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 심혈관 위험요인이 있는 환자들에 대한 주의깊은 관찰이 필요하다. 이 약과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자에서 심혈관 사건 발생 위험에 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 잠복결핵에 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 한기지 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 사전 후 안전성 연구에서 감작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시티닙 10mg 1일 2회는 류마티스 관절염 또는 건선증 관절염 환자에게 투여하지 않는다.
3) 악성 종양
염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자들에게서 림프종, 고형 종양 등 악성 종양이 관찰되었다. 류마티스 관절염 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다. 65세 이상 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 악성종양 위험요인에 노출된 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. 이 약과 면역억제제를 병용 투여받은 신장이식 환자에서 엡스타인-바 바이러스 (Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었다.
4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)
최소 한기지 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 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 심혈관 위험요인이 있는 환자들에 대한 주의깊은 관찰이 필요하다. 이 약과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자에서 심혈관 사건 발생 위험에 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 잠복결핵에 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. 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 갈actose오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

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 수치 감소 환자
8) 경증 또는 중등도의 간장애 환자
9) 신장애 환자
10) 간질성 폐렴 병력이 있는 환자

4. 이상반응
임상시험이 다양한 환경에서 수행되었기 때문에, 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 나타난 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상환경에서 나타나는 이상반응 비율을 예측할 수 없다.
1) 이상반응
이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC)에 따라 표2과 3에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.
[표 2] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염 및 궤양성 대장염 임상자료)*

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, 세균성 관절염*	결핵성 복막염, 호모균증
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암*	
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증	
면역계		약물과민반응	
대사 및 영양		고지혈증, 이상지질혈증, 탈수	
정신계		불안증	
신경계	두통	감각이상	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증*	
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈	
위장관	복통, 구토, 설사, 구역, 위염, 소화불량		
간담도		간지방증	
피부 및 피하조직	발진, 여드름*	홍반, 가려움	
근골격계 및 결합조직	관절통	근골격통증, 관절염증, 힘줄염	
전신 및 투여부위	말초 부종, 피로		
검사	감마 글루타밀 전달 효소 증가, 혈중 클레스테롤 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	

* 빈도는 제2상 무작위 배정 임상시험 통합 자료(사례A3921133 제외)에 근거하였다. † 이상반응은 공개전문 장기 연장 시험에서만 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제2상 무작위 배정 임상시험으로 추정되었다. ‡ 세균성 관절염은 세균성 관절염과 감염 관절염의 선호용어(PT)로 두 번도의 정보로 빈도가 결정되었다. § 비흑색종 피부암은 2013년에 이상반응으로 확인되었다. 비흑색종 피부암*은 선호용어가 아니다 : 빈도는 선호용어인 '기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다. ¶ 자궁의 보고되지(월경주기 및 두드러기 등의 사례가 관찰됨). 일부 사례는 임상시험에서도 관찰되었다. *장액혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증 및 정맥 장액 혈전증을 포함한다. ¶ 세분 후 확인된 이상반응.
[표 3] 기간계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응 (류마티스 관절염 프로그램 – A3921133)*

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*	요로성 패혈증, 파상성 결핵, 폐포자중 폐렴, 세균성 폐렴	세균뇌膜염, 폐구균 폐렴, 기대세포 바이러스 감염
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암*		
혈액 및 림프계	빈혈, 림프구감소증	백혈구감소증, 호중구감소증		
면역계		약물과민반응		
대사 및 영양		고지혈증, 이상지질혈증	탈수	
정신계		불안증		
신경계	두통	감각이상		
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증*		
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈		
위장관	설사, 구역	복통, 구토, 위염, 소화불량		
간담도		간지방증		
피부 및 피하조직		발진, 여드름†, 홍반, 가려증		
근골격계 및 결합조직	관절통	관절염증, 힘줄염	근골격통증	
전신 및 투여부위	말초 부종	발열, 피로		
검사		혈중 클레스테롤 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		

* 이 약 2개 용량 중 어느 한 용량군에서 환자의 4% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1%이상 더 많이 보고됨
** 그클레스테롤혈증, 고지질혈증, 혈중 클레스테롤 증가, 이상지질혈증, 혈중 트리글리세리드 증가, 저밀도 지질단백 증가, 저밀도 지질단백 이상 모든 지질 장가를 포함

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

- 장액혈전색전증
완료된 9주의 무작위배정, 위약대조 유도요법 임상시험에서, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 100 환자-년 당 0.00(0.00, 2.22) 및 1.38(0.00, 5.11)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00(0.00, 2.22) 및 1.99(0.05, 11.07)이었다. 완료된 52주의 무작위 배정, 유지요법 임상시험에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 및 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00†(0.00, 2.48) 및 0.00‡(0.00, 2.35)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00†(0.00, 2.48) 및 0.00‡ 명(0.00, 2.35)이었다. 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 0.00†(0.00, 0.54) 및 0.20‡(0.05, 0.52)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00†(0.00, 0.54) 및 0.05‡(0.00, 0.28)이었다.
[국내 사례 중 조사결과]
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 66건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	중대한 약물이상반응 0.93% (1/107명, 1건)	예상하지 못한 약물이상반응12.15% (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	-	소양증, 피부건조, 피부 궤양 색소 침착
	대사 및 영양 장애	-	식욕 증가
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	-	편평상 혈소판 증가증, 자궁 평활근종
	전신장애 및 투여 부위 병태	효과 없는 약물	통증

5. 일반적 주의
1) 중대한 감염
이 약을 투여한 환자에서 세균, 항상균, 침습성 진균, 바이러스 또는 기타 기회감염원에 의해 중대한 그리고 종종 치명적인 감염이 보고되었다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴, 요로감염, 연조직염, 대상포진, 기관지염, 패혈소스, 게실염, 위장염, 중수염 및 폐렴등이었다. 기회 감염 중에서, 결핵 및 기타 항상균성 감염, 크립토코쿠스증, 히스토플라스마증, 식도 칸디다증, 간질성 폐렴, 폐암, 파종성 결핵, 파상 결핵, 폐포자중 폐렴, 세균성 폐렴, 파상 근막염, 세균뇌膜염, 포도구균패혈증, 폐포자중 폐렴, 폐구균 폐렴, 세균성 폐렴, 세균성 뇌膜염, 파상 근막염, 폐포자중 폐렴, 기대세포 바이러스 감염, 세균성 관절염

2) 호중구
이 약은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm^3미만)의 사례 증가와 관련이 있다. ANC가 지속적으로 500-1,000 cells/mm^3 인 환자는 ANC가 1,000 cells/mm^3초과가 될 때까지 이 약 투여를 잠정 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 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 수치가8 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 참고한다.
4) 간 효소
이 약은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 배경약물로 DMARDs [주로 메토트레세이트]를 투여한 임상시험에서 나타났다. 잠재적인 약물-유도 간 손상 사례를 파악하기 위해 주기적인 간기능 검사와 간 효소 상승 원인에 대해 주각적으로 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 지질단백질(LDL) 콜레스테롤 및 고밀도 지질단백 (HDL) 콜레스테롤을 포함하는 지질 검사수치 증가와 관련이 있었다. 일반적으로 6주 이내에 최대 영향이 관찰되었고 이러한 지질검사 사례가 심혈관 질병 이환률 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다. 적어도 1개월 후가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PAS 연구에서 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 증가가 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 요법에 의해 이 약 투여 전 수치로 감소시킬 수 있다.
11) 간질에 폐렴
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. 중증의 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.
12) 신장애 환자
이 약을 투여한 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 신기능이 정상인 환자보다 높았다. 따라서 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서는 이 약의 용량조절이 권장된다(용법-용량 참조). 중증 신장애 환자에서 혈액투석을 한 경우에도 감량한 용량을 유지하도록 한다. 중증의 신장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.
13) 다른 약제와의 병용
이 약은 TNF 억제제, IL-1R 억제제, IL-6R 억제제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 상호혹친 조절제와 같은 생물학적 DMARDs 및 아지티오프린, 시이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 병용하는 류마티스 관절염 환자에 대하여는 연구된 바 없다. 면역억제제와의 중기와 감염 위험 증가의 가능성 때문에 병용으로 사용해서는 안 된다.
14) 이 약은 류마티스 관절염의 치료에 사용시, 류마티스관련의 또는 류마티스 관절염 치료에 전문 지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야한다.
15) 이 약으로 치료받은 환자에게서 양막 장액 혈전증이 보고되었다('4. 이상반응' 참조). 양막 장액 혈전증을 암시하는 증상이 나타나는 경우 신속히 치료를 받도록 환자에게 조언해야 한다.
16) 임뇨병 치료를 받는 환자에서 저혈당증
임뇨병 약물을 투여받는 환자에게 이 약의 투여 이후 저혈당증 사례가 보고되었다. 저혈당증 발생 시 항임뇨병약의 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. 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 억제제 성질을 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 병용투여 시 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 면역억제제(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, 건선성 관절염 또는 궤양성 대장염 환자에서 강력한 면역억제제와 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 높도로 실시한 in vitro 시험에서, 이 약은 사람의 주요 약물대사 활성 효소인 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 1회 5 mg, 1일 2회 투여 시 도달하는 항정상태의 총 C_{max} 및 유리(free) C_{max} 를 각각 530배, 893배 초과하는 높도에서, 이 약이 사람의 주요 약물대사 활질인 UGTs [uridine 5'-diphosphoro-glucuronosyltransferases; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7]의 활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다. In vitro자료에 의하면, 이 약은 치료농도에서 P-glycoprotein, 유기음이온 수송 폴리펩티드, 유기음이온 또는 양이온 수송체와 같은 수송체를 억제할 가능성은 낮다.
6) 건강한 여성 자원자에서 이 약과 병용투여 시 경구 피임제(레보노르게스트롤 및 에티닐에스트라디올)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
7) 메토트레세이트와의 병용 투여(메토트레세이트 15-25 mg을 1주 1회 투여)는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이 약을 메토트레세이트 15-25 mg 1주 1회 투여와 병용 시, 메토트레세이트의 AUC 및 C_{max}가 각각 10% 및 13% 감소하였다. 이러한 메토트레세이트 노출의 감소 정도에 따라 개별적인 메토트레세이트 투여용량의 변경이 반드시 필요한 것은 아니다.
8) 이 약의 병용 투여는 메토트로핀의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한 자원자에서 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 중가할 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. 기near이상에게 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 약각 73배 및 6.3배 노출 했을 때 태자손실, 최기형성을 보였다. 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 보였다. 최기형성은 각각 전신부종과 학성심실중격결손과 같은 외부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이 (경추중 손실, 넙다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 정강이뼈, 자뼈 구부러짐, 흉골피질, 갈비뼈 손실, 넙다리뼈 기형; 갈비뼈 분리증; 갈비뼈 융합증; 복장뼈분절 융합증 및 흉추 중추의 반중추)로 나