Samil 삼일제약

Samil PKG 인쇄사양서

제품명 (File Name)	토파잭트정 5mg 10mg
자재코드(Code)	TZ00001-2025-1
규격(size)(mm)	200 × 400
양날개 size(mm)	N/A
앞날개 size(mm)	N/A
재 질	70모조
접 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	(주)제뉴파마 기준에 따름

변경사항
① 신규
②
③

Samil PKG 인쇄사양서

제품명 (File Name)	토파잭트정 설명서
자재코드(Code)	TZ00001-2025-1
규격(size)(mm)	200 × 400
양날개 size(mm)	N/A
앞날개 size(mm)	N/A
재 질	70모조
접 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	(주)제뉴파마 기준에 따름

접지 (주)제뉴파마 기준에 따름

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

전문의약품

토파잭트® 정 5mg, 10mg

(토파시티닙시트르산염) TZ00001-2025-1

[원료약품의 분량] 1정 중
- 토파잭트® 5mg :
  유효성분 : 토파시티닙시트르산염(별규)……8.078mg(토파시티닙으로서 5mg)
  첨가제(동물유래) : 유당수화물(소의 젖)
  첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX 환색(321A180025), 크로스카멜로오스나트륨
- 토파잭트® 10mg :
  유효성분 : 토파시티닙시트르산염(별규)……16.156mg(토파시티닙으로서 10mg)
  첨가제(동물유래) : 유당수화물(소의 젖)
  첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX 환색(321A180025), 크로스카멜로오스나트륨

[성 상] 흰색의 원형 필름코팅정제

[효능·효과]
다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.
- 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 단독으로 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용 투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제제 또는 아자티오프린 및 시클로포스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.
2. 건선성 관절염
이전 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 활동성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 메토트렉세이트 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용 투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제제 또는 아자티오프린 및 시클로포스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.
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 시클로포스포린과 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)의 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염의 치료. 이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 시클로포스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

[용법·용량]
1. 투여시 주의사항
1) 절대 림프구수(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 말아야 한다.
2) 이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 후 경택을 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 정맥의 진단 및 치료에 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 모니터링되어야 한다.
2. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 관련하여
이 약의 권장용량은 1회 5mg, 1일 2회 투여이다. 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 표2 와 같다.
[표 1] 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 이 약의 권장용량

제경험 대장염 성인	이 약
성인	1회 10mg 1일 2회로 최소 8주 동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. [*12. 전문가들의 한줄 정보*] 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주 동안 투여한 후에도 적절한 치료제 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)	1회 5 mg, 1일 1회 투여
다음의 환자에게: -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 5mg 1일 2회로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm³ 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

[*류마티스 관절염 환자에 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트 및 다른 비생물학적 항류마티스제제와 병용 투여한다.
[*건선성 관절염 환자에 이 약은 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.
[*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.
2. 제경상 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 표2 와 같다.
[표 2] 궤양성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량

제경험 대장염 성인	이 약
성인	1회 10mg 1일 2회로 최소 8주 동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. [*12. 전문가들의 한줄 정보*항 참조] 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주 동안 투여한 후에도 적절한 치료제 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)	1회 5 mg, 1일 1회 투여
다음의 환자에게: -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 5mg 1일 2회로 다시 투여한다. ANC가 1,000 cells/mm³초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm³ 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 우무에 상관없이 유지요법으로 10 mg은 권장하지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염
이 약을 투여하는 환자들은 임상 또는 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 나타날 위험이 높다.
이러한 감염에 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:
- **폐결핵 혹은 폐 이외의 질병이 있는 활성결핵, 환자들은 이 약을 투여하기 전 및 투여 중에 잠복결핵 감사를 받아야 한다. 잠복결핵이 치료는 이 약 투여 전에 선행되어야 한다.**
- **호모곤증 및 간질성 혈림세포증을 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 주의깊게 고려해야 한다. 이 약 투여 중 또는 투여 이후 활동적 감염 증후 및 증상의 발현을 주의깊게 관찰해야 하며, 치료 시작 전 잠복결핵에 감염병을 보인 환자에서 결핵 발현 가능성에 대하여 도 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 환자에 대한 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중)으로 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 흡연자, 다른 심혈관 위험요인이 있는 환자에, 주상 경화성 심혈관질환 병력는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

3) 림프종
**염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 백혈전증, 심부정맥 혈전증, 폐색 혈전증 등 혈전증이 발생했다. 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 투여에서 높았다. 이러한 이상반응의 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 즉단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다. 이 연구에 새 기투여군 모두에서 심장정맥혈전증 사례가 관찰되었다. 환자들에 대해 투여 전과 투여 중 주기적으로 장액혈전색전증 위험요인을 평가한다. 6세 이상 환자에 장액혈전색전증 위험요인(예: 혈전증 병력이 확인된 환자는 이 약을 주의해 사용한다. 장액혈전색전증의 징후 및 증상이 있는 환자는 긴급히 평가한다. 용법·용량 또는 효능·효과에 권해없이, 장액혈전색전증이 의심되면 이 약을 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성분에 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 5 g/dL 미만인 환자
8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성
9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 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, 혜모글로빈 수치감소 환자
8) 경증 또는 중등도의 간장애 환자
9) 신장애 환자
10) 간질성 폐렴 병력이 있는 환자

4. 이상반응
[임상시험]
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 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)[1]

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, 구인두염, 인두염, 결핵	결핵, 게실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 헤르페스 바이러스 감염, 세균성 관절염, 비뇨계통 패혈증	패혈증, 중추신경계 결핵*, 크립토코쿠스수막염*, 요로감염패혈증, 파종성 결핵, 고사근막염*, 세균혈증*, 포도구균혈증*, 폐포자동 폐렴, 폐구균 폐렴*, 세균성 폐렴, 뇌염*, 바정형 미코박테륨 감염*, 미코박테륨 아비움복합체 감염*, 거대세포 바이러스 감염, 세균성 관절염*
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		불면증	
신경계	두통	감각이상	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증*	
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈	
위장관	설사, 구역	복통, 구토, 위염, 소화불량	
간담도		간기능증	
피부 및 피하조직		발진, 여드름*, 홍반, 가려움	
근골격계 및 결합조직	관절통	관절장애, 힘줄염	근골격통증
전신 및 투여부위	말초 부종	발열, 피로	
검사	감마 글루타밀 전달 효소 증가, 혈중 클레스테롤 증가, 체중 증가, 혈중 크레아틴 인산 활성효소 증가*	간효소 증가, 아미노전이효소 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 지질도지질 단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장	

[1]빈도는 제시된 무작위 배정 임상시험 통합 자료(사정표3 A3921133 제외)에 근거하였다. [2]이상반응은 국제명칭 정기 연장 시험에서만 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제3상 무작위 배정 임상시험으로 추정되었다. [3]세균성 관절염은 세균성 관절 감염증을 의미한다. 관절염의 상태에 따라 관절염 진단과는 달리 감염의 진단과는 다를 수 있다. [4]비흑색종 피부암은 2013년에 이루어진 연장시험에서 보고된 비흑색종 피부암*은 편평세포암 및 기저세포암을 포함하였다. [5]비흑색종 피부암은 2013년에 이루어진 연장시험에서 보고된 비흑색종 피부암*은 편평세포암 및 기저세포암을 포함하였다. [6]정맥혈전색전증(예: 폐색전증, 심부정맥 혈전증 및 망막 정맥 혈전증), *의 표 1.00 환자-년당 발생률 근거이다. *세균 및 곰팡이 감염

[표 4] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응 (류마티스 관절염 프로그램 – A3921133)[1]

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, 구인두염, 인두염, 결핵	게실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 헤르페스 바이러스 감염, 세균성 관절염*	요로감 패혈증, 파종성 결핵, 폐포자동 폐렴, 세균성 폐렴	세균패혈증, 폐구균 폐렴, 기다래로 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		불면증		
신경계	두통	감각이상		
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증*		
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈		
위장관	설사, 구역	복통, 구토, 위염, 소화불량		
간담도		간기능증		
피부 및 피하조직		발진, 여드름*, 홍반, 가려움		
근골격계 및 결합조직	관절통	관절장애, 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, 지질도지질 단백질 증가		
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장		

[1]상기 기재된 이상반응은 다음 기준에 따라 분류되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100), 드물게(≥1/10,000~<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000). [2]이 표에 나열된 이상반응은 다음 기준에 따라 분류되었다: 이전 임상 시험에서 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제3상 무작위 배정 임상시험으로 추정되었다. *세균성 관절염은 세균성 관절 감염증을 의미한다. 관절염의 상태에 따라 관절염 진단과는 달리 감염의 진단과는 다를 수 있다. [3]비흑색종 피부암은 2013년에 이루어진 연장시험에서 보고된 비흑색종 피부암*은 편평세포암 및 기저세포암을 포함하였다. [4]정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥 혈전증을 포함하였다. *1일 환자-년당 발생률 0.01 이상 0.1 미만

2) 류마티스 관절염에 대한 임상시험
안전성 프로파일은 6-24개월간 각각 기간이 다른 6건의 이중 눈가림, 대조, 다기관 임상시험(시험 I-VI)을 포함하다. 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 [3]가 개발 단계를 포함한 이후 수집됐다. 대조 시험에 참여했고, 두 개의 장기 안전성 시험 중 하나에 참여한 모든 환자를 포함하였다. 장기 안전성 시험의 설계는 임상적 판단에 따라 용량조절을 허용하였으며 이에 따라 장기 안전성 자료에 제한이 있다. 총 6,194명의 환자에 1,8 g, 2,9 g, 3,9 g 장기 연장시험[3]이 이 약을 투여받았고, 평균 투여기간은 3.13년이었으며, 이 약에 최대 7개월의 지속적 노출을 고려할 한 수학 총 약물 노출은 19 ,405.3년 환자-년이었다. 안 50세 이상의 류마티스 관절염 환자들은 이 약을 2,121 대규모(N=4362), 무작위배정, 위가 총 안전성 연구(PASS)의 안전성 정보 또한 분석해 포함되었다. 이 연구에서 환자들은 해당약물로 안정적 용량의 메토트렉세이트를 투여받았고, 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인(흡연 같은 심혈관계 위험요인: 현재 흡연자, 진단된 고혈압, 당뇨, 조기심혈관계질환의 가족력, 혈관 재생술을 포함하는 관상동맥 질환의 병력, 관상동맥우회술, 심근경색, 심장정지, 불안정 협심증, 급성 관상동맥 증후군 및 류마티스 관절염과 관련된 기타 관절질환의 존재여부: 골절, 스그렌증후군, 만성폐쇄 병, 폐 용상)이 있었다. 현재 또는 과거 흡연자였던 트토시티닙 환자의 대다수(90% 이상)는 흡연 기간이 10년 이상이었고, 흡연 기간의 중앙 값은 각각 35.0년과 39.0년이었다. 환자들은 1:1:1 비율로 공개라벨 트토시티닙 10 mg 1일 2회, 트토시티닙 5 mg 1일 2회, 또는 TNF 억제제 무작위 배정되었다(TNF 억제제는 하루 아티니셉트 50 mg 또는 격주 아달리무맙 40mg이었다). 공동 일차 평가 변수로서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)과 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 평가되었다. 평가 변수의 약 1% 정 발생률과 동계적 평가는 명목상으로 수행되었다. 이 연구는 3년간 적어도 1,500명의 환자들을 조작해야 하는 사례기반 연구이다. 폐색전증의 용량 의존적 신호로 인해, 환자들은 트토시티닙 10mg 1일 2회 투여를 중단하고 5 mg 1일 2회 투여로 전환되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 중대한 감염이었다. CIAE. 임상시험에서 첫 3개월 동안 가장 흔하게

TZ00001-2025-1

보고된 이상반응은 두통, 상기도 감염, 코인두염, 설사, 구역 및 고혈압이었다. 이중 눈가림, 위약 또는 메토트렉세이트 대조시험에서 이 약 투여 후 3개월의 노출기간 동안 나타난 이상반응으로 인해 투여 중단한 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자의 3.8%, 위약을 투여한 환자의 3.2%이었다.

(1) 전반적인 감염
제 3상 대조 임상시험에서, 0-3개월 동안의 감염률은 총 1222명의 위약 투여군 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)이었다. DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs) 병용치료 제외 대조 임상시험에서 0-3개월 동안 감염률은 DMARDs와 위약 투여군 중 555명 중 16.4%(103명)에 비해 DMARDs와 이 약 5 mg 1일 2회 병용 투여군(총 973명)에서 21.3%(207명), DMARDs와 이 약 10 mg 1일 2회 병용 투여군(총 960명)에서 21.8%(212명)이었다. 이 약과 관련하여 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염, 코인두염 및 요로감염(각각 정확히 4%, 3% 및 2%)이었다. 장기 안전성 시험에서 이 약 을 는 을 인구증 4,867명의 총 장전환은 1008환자-년 당 46.18명이었고 1개월 1일 2회 투여군 43.8명, 10 mg 1일 2회 투여군 47.2명, 단독 투여군 중 1,750명 중 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 1000환자-년 당 48.9명, 41.5명이었다. DMARDs 병용치료를 받은 3,117명의 환자에서 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여 군에서 각각 100 환자-년 당 41.08, 50.3명이었다. 감염은 주의해 주기 시험 기간 동안 발생률이 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자들 대상으로 한 대규모 무작위 배정 PASS 연구에서도 보고되었다.

(2) 중대한 감염
단독 투여군 6개월 및 24개월 동안 진행된 대조 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100환자-년 당 1.17명, 1.6명이었고, 위약군에서는 100환자-년 당 0명이었다. 메토트렉세이트 단독 투여군에서는 100환자-년 당 1.9명이었다. DMARDs 병용치료로 6, 12, 24개월 동안 진행된 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 DMARDs와 병용치료 위약 투여군에서 100 환자-년 당 1.7명이었으며, DMARDs와 이 약 5 mg 1일 2회 병용 투여군에서 100환자-년 당 3.6명, DMARDs와 이 약 10 mg 1일 2회 병용 투여군에서 100 환자-년 당 3.4명이었다. 제2상 및 3상 임상시험과 장기 연장시험으로 구성된 장기 안전성 시험의 전체 노출정보에서, 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. 기회 감염의 사례가 보고되었다. 중대한 감염은 적어도 1개월의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자들 대상으로 한 대규모 무작위 배정 PASS 연구에서도 보고되었다.

(3) 결핵
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 결핵이 보고되지 않았다. 이 약 투여 후 12개월의 노출기간 동안 결핵은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0.3, 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0.6 건이보고되었다. 이 약의 10 mg 및 5 mg 1일 2회 투여군간 비율차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100환자-년 당 0.3 (-0.5, 0.5) 건이었다. 기회 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간 값은 8 개월(41일에서 698일 범위)이었다.

(4) 기회 감염 (결핵 제외)
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 기회 감염이 보고되지 않았다. 이 약 투여 후 12개월의 노출기간 동안 결핵은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0.3, 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0.6 건이보고되었다. 이 약의 10 mg 및 5 mg 1일 2회 투여군간 비율차이 (및 해당 95% 신뢰구간)는 100환자-년 당 0.3 (-0.5, 0.5) 건이었다. 기회 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간 값은 8 개월(41일에서 698일 범위)이었다.

(5) 바이러스 재활성화
임상시험에서, 말초 혈구 환자에서의 대상포진 바울이 다른 포집단에 비해 높게 나타났다. 첨대 림프구 수가 1,000 cells/mm³ 미만인 환자에서 대상포진 바이러스 재활성화 이벤트 중 2건이 있었다. 대상포진 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자들 대상으로 한 대규모 무작위 배정 PASS 연구에서 보고되었다.

(6) 정맥혈전색전증
폐색전증(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT) 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자들 대상으로 한 대규모 무작위 배정 PASS 연구에서 보고되었다.
- 완료된 폐색전증 및 심부정맥혈전증(DVT)
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, 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)이었다. 4주- 24개월의 무작위 배정, 대조 임상시험 전체 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.12명(0.02, 0.34) 및 0.15명(0.00, 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 무작위 배정, 대조 임상시험 및 공개라벨 장기 연장 시험에서 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자-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 노출기간 동안, 위약을 받은 환자 중 0명, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한 환자들 중 2명(100환자-년 당 0.3 건)에서 비흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer)을 제외한 악성 종양이 보고되었다. 이 약의 10 mg 및 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 노출기간 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 약 의 10 mg 및 5 mg 1일 2회 투여군 간 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 에러 12개월 사이에 나타난 림프종 사례였다. 장기 연장 시험에서 관찰된 악성 종양을 포함하여 가장 흔한 악성종양의 종류는 폐암 및 유방암이었으며, 그 다음으로는 위암, 직장암, 신세포암, 전립선암, 림프종 및 악성 흑색종이었다.

(8) 심혈관 감시
- 림프구
임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.3%에서 ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하였다. 장기 안전성 시험군에서, 이 약 5 mg 1일 2회 투여 및 10 mg 1일 2회 투여한 전체의 1.3% 에서 ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하였으며, 8.4%에서 ALC는 500-750 cells/mm³사이로 감소하였다. ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하는 것은 중대한 감염의 사례 증가와 관련이 있다.
- 호중구수
임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 중 0.3%에서 ANC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하였다. ANC가 500 cells/mm³ 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 임상시험에서 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 증가가 경험 확인되었다. 간 효소 증가를 경험한 환자에서, 병용 DMARDs 용량의 감소, 이 약 투여중단 혹은 투여량 감소와 같이 치료요법을 변경한 경우, 간 효소가 감소하거나 정상화되었다. 단독 요법의 대조 임상시험에서(0-3개월) 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여군간 ALT 또는 AST 증가의 발생률 차이는 관찰되지 않았다. 제 3상 단독 투여, 대조 임상시험(0-3개월, 시험 I)에서, 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 ALT 기준 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 1.65%, 0.41%, 0%로 관찰되었다. 제 3상 단독 투여 시험(0-24개월, 시험 VI)에서, 메토트렉세이트, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군