사용상의주의사항

1. 경고

이 약은 임신부에게 투여되었을 때, 태아에게 상해를 일으킬 수도 있다. 비임상 연구에서, 다사티닙의 치료용량을 투여 받은 사람에서 관찰된 것보다 낮은 혈장농도에서 근골격 기형을 포함한 배태자에 대한 독성들이 랫드와 토끼에서 관찰되었다. 임신한 여성에서 이 약으로 수행한 적절하고 통제된 연구는 없다. 이 약으로 치료를 받고 있는 동안 임신가능성이 있는 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성과 임신을 피해야 함을 알려야 한다('7. 임부, 수유부 또는 가임여성' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분들에 과민증 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약을 투여 받고 있는 환자들이 혈소판 기능을 억제하는 약물 또는 항응고제를 처방 받아야 한다면 주의를 기울여야 한다('5. 일반적 주의 2) 출혈' 항 참조).

2) 이 약은 QTc 연장경험이 있거나 가능성이 있는 환자에게 주의하여 투여되어야 한다. 여기에는 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자, 선천성 연장 QT 증후군을 가진 환자, 항부정맥약을 복용중인 환자, 또는 QT 연장을 유도할 수 있는 다른 약물을 복용하고 있는 환자, 그리고 축적성 고용량 안트라사이클린 요법을 하고 있는 환자가 포함된다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다('5. 일반적 주의 4) QT간격 연장' 항 참조).

3) 간장애: 간기능 손상 환자들과 정상 간기능을 가진 건강한 지원자들에서 다사티닙의 약동학을 비교시, 용량표준화된 약동학 파라미터들이 간기능 손상 환자에서 감소되었다. 간기능 손상환자에서 용량조절은 필요치 않았으나, 다사티닙의 대사는 주로 간에서 이루어지므로, 간기능 손상 환자에게 이 약 투여 시 주의가 요구된다('5. 일반적 주의 6) 간장애' 항 참조).

4) 폐동맥 고혈압: 이 약은 치료 시작 후(1년 이상의 치료를 포함하여) 언제라도 발생할 수 있는 폐동맥 고혈압의 진행 위험을 증가시키기도 한다. 증상은 호흡곤란, 피로, 저산소증, 체액저류를 포함한다. 폐동맥 고혈압은 이 약의 복용 중단에 따라 가역적으로 회복될 수 있다. 기저 심폐 질환의 징후와 증상이 있는 환자는 이 약으로 치료 전과 치료 중에 평가하도록 한다. 만약 폐동맥 고혈압이 확진되면, 이 약은 영구 중단되어야 한다.

5) B형 간염바이러스 재활성화

BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제를 투여 받은 B형 간염 바이러스의 보균자에서 B형 간염 재활성화가 나타났다. 일부 사례는 급성 간 부전 또는 간 이식이나 치명적인 결과로 이어지는 전격성 간염을 야기하였다.

환자들은 이 약의 치료를 시작하기 전에 B형 간염바이러스(HBV) 감염 검사를 받아야 한다. B형 간염 혈청 검사에서 양성인 환자(활성 상태인 환자 포함)는 치료를 시작하기 전에 B형 간염 치료 전문가와 상담해야 하고 이 약의 치료 중 실시된 HBV 감염 검사에서 양성인 환자 또한 전문가와 상담해야 한다. 이 약의 치료가 요구되는 HBV 보균자는 치료 기간 및 치료 종료 후 수개월 동안 HBV 감염 활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

4. 이상반응

다음의 이상반응은 사용상의 주의사항의 다른 항목에 더욱 자세하게 기술되어 있다.

- 골수억제[용법용량, 5. 일반적 주의]
- 출혈관련반응[5. 일반적 주의]
- 체액저류[5. 일반적 주의]
- QT 연장[5. 일반적 주의]
- 중증의 피부반응[5. 일반적 주의]
- 울혈성 심부전증, 좌심실 기능장애, 심근경색증[5. 일반적 주의]
- 폐동맥 고혈압[3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것]
- 소아환자의 성장과 발달에 미치는 영향[5. 일반적 주의]

1) 임상연구에서의 이상반응

임상연구는 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로 약물의 임상연구에서 관찰된 이상반응 발생율은 다른 약물의 임상연구에서의 발생율과 직접적으로 비교될 수 없고 임상연구가 아닌 실제 사용례에서의 발생율을 반영하지 않을 수 있다.

아래 기술된 자료는 단독 요법으로 투여된 모든 용량에 대한 연구에서 이 약에 대한 노출을 반영하고 있으며 (n=2809), 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 성인 환자 324명, 이매티닙에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 진행된 만성골수성백혈병(CML)이나 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백

혈병(Ph+ALL)이 있는 성인 환자 2388명 및 97명의 만성기 만성골수성백혈병(CML) 소아 환자가 포함되었다. 이 약을 투여 받은 성인 환자 2712명에서 치료기간 중앙값은 19.2개월(범위 0-93.2개월) 이었다.

97명의 만성기 CML 소아 환자(새로이 진단받은 환자 51명과 이전 이매티닙 치료에 저항성 또는 불내성을 보인 환자 46명)가 포함된 2개의 비무작위배정 시험에서, 치료기간 중앙값은 51.1개월(범위 1.9-99.6개월) 이었다.

새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병 성인 환자 대상 임상 3상 연구에서, 치료기간의 중앙값은 이 약 (범위 0.03-72.7 개월) 및 이매티닙 (범위 0.3-74.6 개월) 모두 약 60개월이었다. 만성기 만성골수성백혈병 (CML) 성인 환자 1618명에 대한 치료기간의 중앙값은 29 개월 (범위 0-92.9개월)이었다. 진행된 만성골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병이 있는 1094명이 성인 환자에 대한, 치료기간의 중앙값은 6.2개월(범위 0-93.2개월)이었다. 만성기 만성골수성백혈병이 있는 이매티닙-저항성 환자의 대부분이 이 약의 치료에 순응하였다.

이 약은 투여한 성인 환자의 대다수가 어느 시점에서 이상반응을 경험하였다. 이 약을 투여 받은 성인 환자 2,712명 전체 중에서 520명(19%)이 치료의 중단으로 이어지는 이상반응을 경험하였다.

소아에서의 이 약물에 대한 전반적인 안전성 프로파일은 제형에 관계없이 성인과 유사하였다. 이 약을 투여 받은 97명의 만성기 CML 소아환자 중, 1명(1%)이 치료의 중단으로 이어지는 이상반응을 경험하였다.

만성기 만성골수성백혈병 성인 환자에 대한 최소 2년 추적관찰 연구에서, 이매티닙-저항성 환자 215명 중 10명에게서 이전에 이매티닙을 투여했을 때와 동일한 3등급 또는 4등급의 비혈액학적 독성이 나타났고, 10명 중 8명은 용량을 감소함으로써 관리되어 이 약의 치료를 계속할 수 있었다.

새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 성인 환자에 대한 약 5년의 중앙 추적 관찰한 임상3상 연구에서 10% 이상 보고된 이상반응을 표 6에 기술하였다. 본 시험에서, 흉막삼출은 이 약을 투여 받은 73명의 환자(28%)에서 보고되었다. 1등급 또는 2등급의 흉막삼출 반응의 발현 중앙시점은 114주(범위 4-299주)였다. 흉막삼출 반응의 3% 미만은 3등급 또는 4등급이었다. 적절한 의학적 관리로, 58명(흉막삼출을 보인 환자의 80%)의 환자는 이 약을 지속 투여할 수 있었다.

표 6. 임상3상 시험에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 성인 환자 중 10%이상에서 보고된 이상반응 (최소 5년 추적관찰)

	모든 등급		3/4 등급	
이상반응	다사티닙 (n=258)	이매티닙 (n=258)	다사티닙 (n=258)	이매티닙 (n=258)
	환자의 %			
체액저류	38	45	5	1
흉막삼출	28	1	3	0
표재성국소적부종	14	38	0	<1

폐동맥 고혈압	5	<1	1	0
전신부종	4	7	0	0
심낭삼출	4	1	1	0
울혈성심부전/ 심장기능 이상[1]	2	1	1	<1
폐부종	1	0	0	0
설사	22	23	1	1
근육골격계 통증	14	17	0	<1
피부발진[2]	14	18	0	2
두통	14	11	0	0
복통	11	8	0	1
피로	11	12	<1	0
오심	10	25	0	0
근육통/관절통	14	18	0	<1
출혈[3]	8	8	1	1
위장관계 출혈	2	2	1	0
기타 출혈[4]	6	6	0	1
구토	5	12	0	0
근육경련	5	21	0	<1

[1]급성심부전, 울혈성 심부전, 심근병, 확장기능부전, 방출분획 감소(ejection fraction decreased), 좌심실부전

[2]홍반, 다형홍반(erythema multiforme), 발진, 전신성 발진(rash generalized), 황반성발진(rash macular), 구진성발진(rash popular), 농포성발진(rash pustular), 피부박탈(skin exfoliation), 소수포성발진 rash vesicular)

[3]10% 미만으로 발생하나 관찰이 필요한 이상반응

[4]결막출혈(conjunctival hemorrhage), 귀출혈(ear hemorrhage), 반상출혈(ecchymosis), 비출혈(epistaxis), 눈출혈(eye hemorrhage), 잇몸출혈(gingival bleeding), 혈종, 혈뇨, 객혈,복강내혈종(intra-abdominal hematoma), 점상출혈(petechiae), 공막출혈(scleral hemorrhage), 자궁출혈(uterine hemorrhage), 질출혈(vaginal hemorrhage)

최소 1년 및 5년간 추적관찰된 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 성인 환자에 대하여 임상 3상에서의 선택된 이상반응의 누적 비율의 비교를 표 7에 기술하였다.

표 7. 임상3상 시험에서 보고된 선택된 이상반응(새로이 진단받은 만성기 (n=258)

이상	최소 1년 추적관찰		최소 5년 추적관찰	

반응	전체 등급	등급 3/4	전체 등급	등급 3/4
	환자의 %			
체액저류	19	1	38	5
흉막삼출	10	0	28	3
표적성국소적부종	9	0	14	0
얼굴 부종	6	0	10	0
폐동맥 고혈압	1	0	5	1
전신부종	2	0	4	0
심낭삼출	1	<1	4	1
울혈성심부전/ 심장기능 이상[1]	2	<1	2	1
폐부종	<1	0	1	0
설사	17	<1	22	1
근육골격계 통증	11	0	14	0
피부발진[2]	11	0	14	0
두통	12	0	14	0
피로	8	<1	11	<1
오심	8	0	10	0
근육통/관절통	10	0	14	0
출혈[3]	5	<1	8	1
위장관계 출혈	1	<1	2	1
기타 출혈[4]	4	0	6	0
구토	5	0	5	0
근육경련[5]	4	0	5	0

[1] 급성 심부전, 울혈성 심부전, 심근병변, 확장기능장애, 방출분획감소(ejection fraction decreased), 좌심실기능부전 포함

[2] 홍반, 다형홍반, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 구진성 발진, 종포성 발진, 박탈성 피부, 소포성 발진을 포함

[3] 10% 미만으로 발생하나 관찰이 필요한 이상반응

[4] 결막출혈(conjunctival hemorrhage), 귀출혈(ear hemorrhage), 반상출혈(ecchymosis), 비출혈(epistaxis), 눈출혈(eye hemorrhage), 잇몸출혈(gingival bleeding), 혈종, 혈뇨, 객혈,복강내혈종(intra-abdominal hematoma), 점상출혈(petechiae), 공막출혈(scleral hemorrhage), 자궁출혈(uterine hemorrhage), 질출혈(vaginal hemorrhage)

[5] 5년 기간의 분석에서 "근육염증"은 "근육경련"으로 재배치함.

이매티닙에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 만성골수성백혈병(CML) 성인 환자에 대한 임상 3상 용량 최적화 연구에서, 치료의 전체 평균 기간은 약 30개월(범위<1-93개월)이었고, 100mg 1일 1회 용법군의 평균 기간은 37개월(범위 1-91개월) 이었다. 권고초회용량으로 100mg 1일 1회 투여군에서 보고된 선택된 이상 반응에 대한 누적률을 표 8에 기술하였다.

표 8. 임상3상 용량 최적화 시험에서 보고된 선택된 이상반응(이매티닙에 저항성 또는 불내성 만성기 만성골수성백혈병(CML)[1]

이상반응	최소 2년 추적기간		최소 5년 추적기간		최소 7년 추적기간	
	모든등급	3/4 등급	모든등급	3/4 등급	모든등급	3/4 등급
	환자의 %					
설사	27	2	28	2	28	2
체액 저류	34	4	42	6	48	7
표재성부종	18	0	21	0	22	0
흉막 삼출	18	2	24	4	28	5
전신부종	3	0	4	0	4	0
심낭삼출	2	1	2	1	3	1
폐동맥고혈압	0	0	0	0	2	1
출혈	11	1	11	1	12	1
위장관계출혈	2	1	2	1	2	1

[1]권고초회용량으로 100mg 1일 1회 투여군(n=165)에서 보고된 임상3상 용량 최적화 시험결과

진행된 만성골수성백혈병(CML) 및 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 성인 백혈병 환자에 대한 임상3상 용량 최적화 시험에서, 가속기 만성골수성백혈병에 대한 치료기간의 중앙값은 14개월(범위 <1-36개월)이었고, 골수성모구성발증기 만성골수성백혈병은 3개월(범위 <1-32개월), 림프구성모구성발증기 만성골수성백혈병은 4개월(<1-22개월) 이었다. 초회권장용량으로 140mg 1일 1회 용량에서 보고된 선택된 이상반응을 표 9에 기술하였다. 70mg 1일 2회 용법도 또한 연구되었다. 70mg 1일 2회 용법은 140mg 1일 1회 용법과 유효성 양상이 유사하였지만, 안전성 양상에서는 덜 선호되었다.

표 9. 임상3상 용량-최적화 연구에서 보고된 선택된 이상반응(진행된 만성골수성백혈병 및 필라델피아양성 급성림프구성백혈병)

이상반응	140mg 1일 1회[1] N=304	
	모든등급	3/4 등급
	환자의 %	
설사	28	3
체액저류	33	7
표재성부종	15	<1
흉막삼출	20	6

전신부종	2	0
울혈성심부전/ 심장기능이상	1	0
심낭삼출[2]	2	1
폐부종	1	1
출혈	23	8
위장관계출혈	8	6

[1]권고초회용량으로 140mg 1일 1회를 투여군(n=304)에서 최종2년 추적관찰연구에서 보고된 임상3상 용량 최적화 시험결과

[2]심실성기능부전, 심부전, 울혈성 심부전, 심근병변, 울혈성 심근병변, 확장기능부전, 방출분획 감소 (ejection fraction decreased), 그리고 심실부전

소아 환자에 대한 약 51.1개월의 중앙 추적 관찰에서 10% 이상 보고된 이상반응을 표 10에 기술하였다.

표 10. 다사티닙을 투여받은 만성기 만성골수성백혈병 소아 환자에서 10% 이상 보고된 이상반응 (n=97)

이상반응	모든등급	3/4 등급
	환자의 %	
두통	28	3
구역	20	0
설사	21	0
피부 발진	19	0
구토	13	0
극심한 통증	19	1
복통	16	0
피로	10	0
관절통	10	1

2) 임상연구에서 실험실검사 비정상

골수억제는 모든 환자 모집단에서 공통적으로 보고되었다. 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병에서 골수 억제는 이전 이매티닙 치료에 저항성 또는 불내성인 만성기 만성골수성 백혈병 환자보다 낮은 빈도로 보고되었다. 3등급 또는 4등급의 호중구감소증, 혈소판감소증, 그리고 빈혈의 발생빈도는 만성기 만성골수성 백혈병 환자에서보다 진행된 만성골수성 백혈병 환자 또는 필라델피아 양성 급성 림프구성백혈병에서 더 높게 나타났다.

중증의 골수억제를 경험한 환자들은 투여의 일시 중단 또는 용량감소 후 점차 회복되었고, 임상 3상 시험에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자 중 2%, 선행 이매티닙 요법에 저항성이나 불내성을 나타낸 5% 환자에서 처치의 영구중단이 있었다. 3등급 또는 4등급의 트랜스아미나제 또는 빌리루빈 상승과 3등급 또는 4등급의 저칼슘혈증, 저칼륨혈증 및 저인산혈증이 모든 단계의 만성골수성백혈병 환자에서

보고되었지만, 골수성 또는 림프구성 모구성 발증기 만성골수성 백혈병 환자 및 필라델피아 양성 급성 림프구성백혈병에서 그 빈도가 더 높게 보고되었다. 트랜스아미나제 또는 빌리루빈 상승은 대개 용량감소 또는 투여 일시 중단으로 관리가 되었다. 일반적으로 감소된 칼슘 수치는 임상적 징후와 관련이 없었다. 3등급 또는 4등급의 저칼슘혈증이 발생된 환자들은 칼슘제제를 경구로 복용할 때 자주 회복되었다.

임상연구에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자에서 보고된 실험실 검사치 이상은 표 11에 기술되었다. 생화학적 실험실검사 항목이상을 사유로 이 약의 치료를 중단한 사례는 없었다.

표 11. 임상3상 시험에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자에서 CTC 3등급/4등급의 임상검사치 비정상

	다사티닙(n=258)	이매티닙(n=258)
	환자의 (%)	
혈액학적 지표		
호중구감소증	29	24
혈소판감소증	22	14
빈혈	13	9
생화학적 지표		
저인산염혈증	7	31
저칼륨혈증	0	3
저칼슘혈증	4	3
SGPT(ALT)상승	<1	2
SGOT(AST) 상승	<1	1
빌리루빈 상승	1	0
크레아티닌 상승	1	<1

CTC 등급:

호중구감소증 (3등급: 0.5~<1.0 x 10^9/L, 4등급: 0.5 x 10^9/L 미만),

혈소판감소증 (3등급: 25~<50 x 10^9/L, 4등급: 25 x 10^9/L 미만),

빈혈 (3등급: 65~<80g/L 의 헤모글로빈, 4등급: 65g/L 미만의 헤모글로빈)

크레아티닌 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 6배까지, 4등급: 정상상한선의 6배 초과)

빌리루빈 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 10배까지, 4등급: 정상상한선의 10배 초과)

SGPT 또는 SGOT 상승 (3등급: 정상상한선의 5배 초과에서 20배까지, 4등급: 정상상한선의 20배 초과)

저칼슘혈증 (3등급: 7.0 미만~6.0mg/dL, 4등급: 6.0mg/dL 미만)

저인산염혈증 (3등급: 2.0 미만~1.0mg/dL, 4등급: 1.0mg/dL 미만)

저칼륨혈증 (3등급: 3.0 미만~2.5 mmol/L 미만, 4등급 <2.5mmol/L 미만)

성인 임상연구에서 선행 이매티닙 요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성골수성백혈병(CML) 환자들에서 2년 추적관찰에서 보고된 임상검사치 비정상은 표 12에 기술되어 있다.

표 12. 선행 이매티닙요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성골수성백혈병 환자에 대한 연구에서 CTC 3등급/4등급의 임상검사치 비정상

	만성기 (n=165)	가속기 (n=157)	골수성 모구성발증기 (n=74)	림프구성 모구성발증기 (n=33)	필라델피아양성 급성림프구성 백혈병 (n=135)
	100 mg 1일1회	140 mg 1일 1회			
	환자의 %				
혈액학적 지표					
호중구감소증	35	58	77	79	75
혈소판감소증	23	63	78	85	71
빈혈	13	47	74	52	42
생화학적 지표					
저인산염혈증	10	13	12	18	21
저칼륨혈증	2	7	11	15	16
저칼슘혈증	<1	4	9	12	9
SGPT(ALT) 상승	0	2	5	3	7
SGOT(AST) 상승	<1	0	4	3	4
빌리루빈 상승	<1	1	3	6	2
크레아티닌 상승	0	2	8	0	0

CTC 등급:

호중구감소증 (3등급: 0.5~<1.0 x 10^9/L, 4등급: 0.5 x 10^9/L 미만),

혈소판감소증 (3등급: 25~<50 x 10^9/L, 4등급: 25 x 10^9/L 미만),

빈혈 (3등급: 65~<80g/L 의 헤모글로빈, 4등급: 65g/L 미만의 헤모글로빈)

크레아티닌 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 6배까지, 4등급: 정상상한선의 6배 초과)

빌리루빈 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 10배까지, 4등급: 정상상한선의 10배 초과)

SGPT 또는 SGOT 상승 (3등급: 정상상한선의 5배 초과에서 20배까지, 4등급: 정상상한선의 20배 초과)

저칼슘혈증 (3등급: 7.0 미만~6.0mg/dL, 4등급: 6.0mg/dL 미만)

저인산염혈증 (3등급: 2.0 미만~1.0mg/dL, 4등급: 1.0mg/dL 미만)

저칼륨혈증 (3등급: 3.0 미만~2.5 mmol/L 미만, 4등급 <2.5mmol/L 미만)

만성골수성백혈병 소아 연구에서 실험실 검사치 이상 비율은 성인에서의 실험실 검사지표에 대한 알려진 프로파일과 일치하였다.

3) 성인환자에서 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL)

임상연구에서 총 135명의 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자가 이 약으로 치료받았다. 치료기간의 중앙값은 3개월(범위 0.03~31개월)이었다. Ph+ALL 환자의 안전성 프로파일은 림프구성 모구성발증기 만성골수성백혈병 환자의 안전성 프로파일과 유사하였다. 가장 빈번하게 보고되는 이상반응은 흉막삼출(24%), 표면부종(19%)을 포함한 체액저류와 설사(31%), 오심(24%), 구토(16%)를 포함하는 위장관계 이상 등이었다. 출혈(19%), 발열(17%), 발진(16%), 호흡곤란(16%) 또한 자주 보고되었다. 가장 빈번하게 보고되는 중증 이상반응은 흉막삼출(11%), 위장관계 출혈(7%), 발열성 호중구감소증(6%), 감염(5%), 발열(4%), 폐렴(3%), 설사(3%), 오심(2%), 구토(2%), 결장염(2%) 이었다.

4) 소아환자에서 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL)

81명의 새로이 진단받은 Ph+ ALL 소아 환자에서 수행된 다코호트 연구에서 다약제 항암화학요법(AIEOP-BFM 2000(Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica and Berlin-Frankfurt-Mnster 2000) 시험에서의 항암화학요법과 동일하였다. 이하 AIEOP-BFM 2000)과 이 약을 병용 투여했을 때의 안전성이 평가되었다. 치료기간의 중앙값은 24개월(범위 2~27개월)이었다.

3명(4%)의 환자에서 치명적인 이상반응이 발생하였으며, 이는 모두 감염으로 발생하였다. 8명(10%)의 환자가 치료의 중단으로 이어진 이상반응을 경험하였으며, 진균 패혈증, 이식편대숙주질환으로 인한 간독성, 혈소판감소증, CMV 감염, 폐렴, 구역, 장염 및 약물과민반응을 포함한다.

빈번하게 발생한 중대한 이상 반응(발생률 10% 이상)은 발열, 열성 호중구감소증, 점막염, 설사, 패혈증, 저혈압, 감염(세균성, 바이러스성 및 진균성), 과민반응, 구토, 신부전, 복통, 근골격계 통증이었다.

임상시험에서 발생한 이상반응(발생률 20% 이상, 모든 인과관계)의 발생률을 표 13에 기술하였다.

표 13. 항암화학요법(AIEOP-BFM 2000)과 병용하여 이 약을 투여 받은 Ph+ ALL 소아환자에서 20% 이상(모든 인과관계) 보고된 이상반응 (N=81)

	환자의 %

이상반응	모든등급	3/4 등급
점막염	93	60
열성 호중구감소증	86	86
발열	85	17
설사	84	31
구역	84	11
구토	83	17
근골격계 통증	83	25
복통	78	17
기침	78	1
두통	77	15
발진	68	7
피로	59	3
변비	57	1
부정맥	47	12
고혈압	47	10
부종	47	6
바이러스 감염	40	12
저혈압	40	26
식욕감소	38	22
과민반응	36	20
상기도감염	36	10
호흡곤란	35	10
비출혈	31	6
말초신경병증	31	7
패혈증 (진균 제외)	n/a*	31
변성의식상태	30	4
진균 감염	30	11
폐렴 (진균 제외)	28	25
가려움증	28	-
클로스트리디움 감염 (패혈증 제외)	25	14
요로감염	24	14
균혈증 (진균 제외)	22	20
홍반	22	1
오한	21	-
흉막삼출	21	9
부비강염	21	10
탈수	20	9
신부전	20	9
시각 장애	20	-

* n/a not available(이용 가능하지 않음)

임상시험(N=81)에서 연구자가 평가하였을 때, 빈번하게 발생한 이 약에 의한 이상반응(10% 이상, 모든등급, 3/4등급)은, 열성 호중구감소증(23%, 23%), 구역(21%, 4%), 구토(19%, 4%), 점막염(17%,

6%), 근골격계 통증(17%, 2%), 복통(16%, 5%), 설사(16%, 7%), 발진(15%, 0%), 피로(12%, 0%), 발열(12%, 6%), 두통(11%, 5%)을 포함한다.

소아 Ph+ ALL 환자에서 이 약과 항암화학요법을 병용하였을 때 나타난 CTCAE 3/4 등급의 임상검사치 비정상(모든 인과관계)을 표 14에 기술하였다.

표 14. Ph+ ALL 소아환자에 대한 이 약과 항암화학용법(AIEOP-BFM 2000) 병용투여에 대한 연구에서 10% 이상 (모든 인과관계) 보고된 CTCAE 3/4 등급의 임상검사치 비정상 (N=81)

	환자의 %
혈액학적 지표	
호중구감소증	96
혈소판감소증	88
빈혈	82
생화학적 지표	
SGPT(ALT) 상승	47
저칼륨혈증	40
SGOT(AST) 상승	26
저칼슘혈증	19
저나트륨혈증	19
빌리루빈 상승	11
저인산혈증	11

5) 임상연구에서 보고된 이상반응 요약

다음의 이상반응이 이 약을 단독요법으로 투여 받은 2,809명의 환자에 대한 임상 연구에서 보고되었으며, 성인 환자 2,712명과 97명의 소아환자가 포함되었다. 이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의하였다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 흔하지 않게≥1/1,000~<1/100). 드물게≥10,000~<1/1,000). 이들 반응은 임상적 연관성을 근거로 포함되었다.

	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
감염 질환	감염 (박테리아, 바이러스, 곰팡이, 비지정된 것 포함)	폐렴(박테리아, 바이러스, 곰팡이), 상기도감염, 헤르페스 바이러스감염, 소장결장염 감염, 패혈증(흔하지 않게 치명적인 결과 포함)		
혈액 및 림프계 질환	골수억제(빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증 포함)	열성 호중구 감소증	림프절 장애, 림프구 감소증	순적혈구 형성부전증
면역계 질환			과민반응(결절성홍반 포함)	아나필락시스성쇼크
내분비계 질환			갑상선 기능 저하증	갑상선 기능 항진증, 갑상선염

대사 및 영양 질환		섭식장애[a], 고요산혈증	종양 용해증후군, 탈수, 저알부민혈증, 고콜레스테롤혈증	당뇨병
정신계 질환		불면증, 우울증,	불안감, 정서불안정, 혼돈상태, 성욕감소	
신경계 질환	두통	신경병증(말초신경병증 포함), 어지럼증, 미각장애, 기면	CNS 출혈[b], 기억상실증, 진전, 실신, 균형장애	경련, 뇌혈관사고, 일과성 허혈발작(transient ischemic attack), 시신경염, 7번 신경마비, 치매, 운동실조
안질환		시각이상(시력장애, 시야흐림, 시력감소), 안건조	시각손실, 결막염, 광선기피증, 눈물흘림증가	
귀 및 내이		이명	난청, 현기증	
심장질환		심낭 삼출, 부정맥(빈맥 포함), 울혈성 심부전/심장기능 장애[c], 심계항진	심전도 QT 연장, 협심증, 심장비대, 심막염, 심실성 부정맥(심실성빈맥 포함), 심근경색(치명적인 결과 포함), 심전도 T파 이상, 트로포닌 증가	폐심장증, 심근염, 급성 관상동맥증후군, 심장마비, 심전도 PR 연장, 관상동맥질환, 흉막심막염
혈관계 질환	출혈[d]	홍조, 고혈압	저혈압, 혈전정맥염, 혈전증	심부정맥 혈전증, 색전증, 망상피반(livedo reticularis)
호흡기, 흉부, 종격동 질환	흉막 삼출, 호흡곤란	폐부종, 폐침윤, 폐렴, 폐고혈압, 기침	폐동맥고혈압, 천식, 기관지경련, 발성장애, 유미흉증	폐 색전증, 급성호흡곤란증후군
위장관계 질환	설사, 오심, 구토, 복통	위장관 출혈, 점막염(점막염/구내염 포함), 소화불량, 복부팽만, 변비, 위염, 장염(호중구감소성 장염(neutropenic colitis 포함), 구강 연조직 질환	복수, 연하곤란, 항문열, 상부 위장관계 궤양, 식도염, 췌장염, 위식도역류	단백질손실 위장병(protein-losing gastroenteropathy), 장폐색증, 급성췌장염, 치루
간담즙 질환			담즙정체, 담낭염, 간염	
피부 및 피하조직 질환	피부발진[e]	소양증, 탈모증, 여드름, 피부건조, 다한증, 두드러기, 피부염(습진 포함)	색소침착, 피부궤양, 수포성 피부, 광과민성 반응, 손톱질환, 호중구성 피부질환, 지방층염, 홍반성 감각이상 증후군(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), 머리카락 이상	백혈구 파쇄성맥관염, 피부 섬유증
근골격근 및 결합조직 질환	근골격계 통증	관절통, 근육통, 근육약화, 근골격 경직, 근육경련	횡문근용해, 골괴사, 건염, 근육염증, 관절염	골단 융합 지연[f,], 성장 지연[f,],
신장 및 요로기계 질환			빈뇨, 신부전, 단백뇨	신장애
임신, 산욕기 및 주산기 상태				유산
생식계 및 수유 질환			여성형 유방, 월경이상	

전신질환 및 투여부위 상태	말초 부종[g], 피로, 발열, 얼굴부종[h]	무력증, 통증, 가슴통증, 전신부종[i], 추위	불쾌감, 다른 표재성 부종[j]	보행 장애
임상검사		체중증가, 체중감소	혈중 크레아티닌 인산포스키나제 증가, 감마 글루타밀 전이 효소 증가	
외상(injury), 중독, 진행상 합병증		타박상		

a 식욕감소, 조기 포만감, 식욕증가 포함.
b 중추신경계 출혈, 뇌혈종, 뇌출혈, 경막외 혈종, 두개 내 출혈, 출혈성 뇌졸중, 지주막하 출혈, 경막하 혈종, 및 경막하 출혈 포함.
c 뇌 나트륨 이뇨 펩티드, 심실 기능부전, 좌심실 기능 부전, 우심실 기능부전, 심부전, 급성 심부전, 만성 심부전, 울혈성 심부전, 심근병증, 울혈성 심근병증, 이완기 장애, 박출률 감소, 수축기 장애, 좌심실 부전, 우심실 부전, 심실운동 저하 포함
d 위장관 출혈 및 CNS 출혈 제외; 이들 ADR은 각각 위장관계 이상 조직분류 및 신경계 이상 조직분류 하에 각각 보고
e. 약물발진, 홍반, 다형홍반, 홍색증, 박리성 발진, 전신성 홍반, 생식기 발진, 열발진, 미립종, 땀띠, 농포건선, 발진, 홍반 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 반점성 발진, 반점구진 발진, 구진 발진, 가려운 발진, 농포성 발진, 소포성 발진, 피부탈락, 피부 자극, 독성 피부 발진, 수포성 두드러기 및 혈관염 발진 포함.
f 소아 임상에서 흔하게의 빈도로 보고.
g 중력 부종, 국소 부종, 말초 부종 포함.
h 결막 부종, 눈 부종, 눈 부기, 눈꺼풀 부종, 안면 부종, 입술 부종, 황반 부종, 구강부종, 안와 부종, 눈주위 부종, 얼굴 부기 포함
i 체액과잉, 체액저류, 위장관 부종, 전신 부종, 말초 부기, 부종, 심장 질환으로 인한 부종, 신장주위 삼출, 수술 후 부종, 내장 부종 포함.
j 생식기 부기, 절개 부위 부종, 생식기 부종, 음경 부종, 음경 부기, 음낭 부종, 피부 부기, 고환 부종, 고환 부기, 외음부 부기 포함.

6) 시판 후 조사결과

다음의 부가적인 이상반응은 이 약의 시판 승인 후 사용 중에 발견되었다. 이러한 반응들은 일정치 않은 크기의 군으로부터 자발적으로 보고되기 때문에, 발생 빈도의 예측이나 약물의 노출과 인과 관계를 정립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 감염 질환 : B형간염 재활성화

- 심장 질환: 심방세동/심방조동(arterial flutter)[a]

- 호흡계질환, 흉부계질환, 종격계질환: 간질성폐질환 (interstitial lung disease)

- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존스 증후군[b]

- 신장 및 비뇨기 장애 : 신장 증후군

- 혈액 및 림프계 장애: 혈전성 미세혈관병증

a 일반적으로 노인환자 또는 중대한 기저질환또는 공존하는 심장 또는 심혈관계 이상, 또는 다른 중대한 동반질환(예, 중증감염/패혈증, 전해질 이상)을 포함한 교란 요인을 가진 환자에게서 보고됨

b 시판 후 설정에서, 스티븐스-존슨 증후군의 개별 사례가 보고됨. 이러한 피부점막 이상반응이 직접적으로 이 약 또는 병용 약물과 관련이 있는지는 판별되지 못함

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 715명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 59.72%(427/715명, 1,077건)로 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 9.65%(69/715명, 109건)로, 흉막삼출 1.82%(13/715명, 17건), 폐렴 0.84%(6/715명, 6건), 발열 0.70%(5/715명, 6건), 패혈증 0.70%(5/715명, 5건), 설사, 폐포자충폐렴 각 0.42%(3/715명, 3건), 경막하출혈, 구토, 결장염, 대변내혈액, 모세포위기, 오심, 요로감염, 질병진행, 폐부종, 호중구감소 각 0.28%(2/715명, 2건), B형간염, 가슴통증, 거대세포바이러스감염, 거대세포바이러스결장염, 경련, 골수기능억제, 근막염, 급성신부전, 기관지폐렴, 뇌경색, 뇌출혈, 담관협착, 담낭염, 두통, 두통악화, 만성폐쇄성기도질환, 만성후두염, 무력증, 무릎관절성형, 범혈구감소증악화, 사망, 섭식장애, 세균감염, 수막전이, 수술후출혈, 심근경색증, 악성간신생물, 엽구리통증, 윤활낭염, 윤활막염, 위장관결핵, 위장관출혈, 의식저하, 인후통, 전신부종, 절개부위출혈, 찢긴상처, 췌장염, 클레브시엘라폐렴, 태아수종, 폐렴악화, 폐울혈, 폐형성저하증, 포도상균감염, 현기증, 혈색소감소, 혈소판수감소, 호흡정지, 흉막염 각 0.14%(1/715명, 1건)가 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 3.78%(27/715명, 총 35건)로, 흉막삼출 1.82%(13/715명, 17건), 설사, 폐부종 각 0.28%(2/715명, 2건), 가슴통증, 골수기능억제, 구토, 담관협착, 대변내혈액, 두통악화, 발열, 수술후출혈, 췌장염, 태아수종, 폐렴, 폐형성저하증, 혈소판수감소, 호중구감소 각 0.14%(1/715명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 7.83%(56/715명, 91건)로, 콧물 0.70%(5/715명, 6건), 감각이상 0.42%(3/715명, 4건), 인후통, 치질 각 0.42%(3/715명, 3건), 가래증가, 고칼륨혈증, 만성폐쇄성기도질환, 모발변색, 방광염, 시술부위반응, 온감, 코막힘 각 0.28%(2/715명, 2건), 상세불명의간기능검사이상, 추간판탈출증 각 0.14%(1/715명, 2건), LDH증가, 각막염, 간질환, 감염성척추염, 게실질환, 고혈당증, 고혈압성망막병증, 골다공증, 과민성대장증후군, 권태, 녹내장, 뇌동맥협착, 뇌수막종, 누선장애, 담관협착, 두개내압상승, 무기폐, 무릎관절성형, 배뇨장애, 백혈구증가증, 불내성유발, 비염, 사망, 산증, 상세불명의귀감염, 설염, 섬망, 쉰소리, 식중독, 악성간신생물, 안통, 알레르기반응, 여드름모양피부염, 위장관결핵, 자궁섬유종, 전립선과형성, 지남력장애, 질소혈증, 찢긴상처, 척추골절, 충치, 충혈, 치통, 태아수종, 팔다리쇠약, 폐형성저하증, 피곤한눈, 항문통증, 혈관부종, 혈관신경성부종, 혈당증가, 혈소판이상, 혈액질환, 호흡장애, 호흡정지 각 0.14%(1/715명, 1건)이 보고되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 3.22%(23/715명, 28건)로 감각이상 0.42%(3/715명, 4건), 모발변색, 온감 각 0.28%(2/715명, 2건), 고칼륨혈증, 과민성대장증후군, 권태, 담관협착, 방광염, 불내성유발, 안통, 알레르기반응, 여드름모양피부염, 질소혈증, 폐형성저하증, 피곤한눈, 추간판탈출증, 충치, 치질, 치통, 태아수종, 혈관부종, 혈관신경성부종, 혈액질환 각 0.14%(1/715명, 1건)이 보고되었다.

5. 일반적주의

1) 골수억제: 이 약 투여는 중증(NCI CTC 3등급 또는 4등급) 혈소판감소증, 호중구감소증, 그리고 빈혈을 유발할 수 있다. 이는 만성기 만성골수성백혈병 환자보다 진행된 만성골수성 백혈병 환자 또는 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환자에서 더 초기 및 빈번하게 발생한다.

만성기 만성골수성 백혈병 환자에 대하여, 전 혈구수검사(CBCs)는 첫 12주 동안은 2주마다 그 이후에는 3개월마다 또는 임상적으로 필요하다고 볼 때 실시한다. 진행된 만성골수성 백혈병 환자 또는 성인 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환자의 경우, CBCs는 첫 2개월 동안은 주 1회씩, 그리고 이후에는 1개월에 1회씩 또는 임상적으로 필요하다고 볼 때 실시한다.

소아 Ph+ ALL 환자에서 이 약과 항암화학요법을 병용한 경우, CBCs는 각 항암화학요법 블록이 시작되기 전 및 임상적으로 필요하다고 볼 때 실시하여야 한다. 공고 항암화학요법 중에는, CBCs 는 회복되기 전까지 매 2 일 마다 실시되어야 한다.

골수억제는 대개 가역적이며 이 약의 일시적인 투여 중단 또는 용량감소에 의해 관리될 수 있다.

2) 출혈: 만성기 만성골수성 백혈병 환자에게서, 중증의 출혈이 권장 용량으로 이 약을 투여 받은 환자(n=548) 중 5명(1%)에게서 발생하였다. 진행된 만성골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환자의 경우, 불치를 포함한 중증의 중추신경계 출혈은 이 약을 권장된 용량으로 투여 받은 환자(n=304)의 1%에서 발생되었다. 치명적인 경우를 포함한 중증의 위장관계 출혈은 환자의 6%에서 발생하였고, 대개 일시적인 투여 중단 및 수혈을 요구하였다. 다른 중증의 출혈은 환자의 2%에서 발생하였다. 임상연구에서 대부분의 출혈반응은 중증의 혈소판감소증에 연관된 것이었다. 또한, 생체 외 및 생체 내 혈소판 분석에서 이 약물의 치료가 가역적으로 혈소판 활성화에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 만약 환자들이 혈소판 기능을 억제하는 약물 또는 항응고제를 처방 받아야 한다면 주의한다.

3) 체액저류: 이 약은 체액저류와 연관되어 있다. 임상 3상 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(n=258) 연구에서 5년간의 추적관찰 후, 심각한 체액저류가 이 약을 투여 받은 13명(5%)의 환자, 이매티닙을 투여 받은 2명(1%)의 환자에게서 보고되었다. 만성기 만성골수성백혈병이 있는 전체 환자(n=548)에서, 중증의 체액 저류가 권장용량으로 이 약을 투여 받은 32명(6%)의 환자에게서 발생하였다. 승인된 용량으로 이 약을 투여 받은 진행된 만성골수성백혈병 또는 필라델피아 양성 급성림프구성백혈병 환자(n=304)에서, 중증의 체액 저류가 25명(8%)의 환자에게서 보고되었고, 이는 각각 환자의 7% 및 1%에서 보고된 중증의 흉막 및 심낭 삼출을 포함한다. 이러한 환자에서, 중증의 폐부종 및 중증 폐고혈압이 1%의 환자에게서 각각 보고되었다. 운동 또는 휴식 시, 새롭게 발생한 또는 악화된 호흡곤란, 흉막성 흉통 또는 마른 기침과 같은 흉막삼출 또는 다른 체액저류를 시사하는 증상이 발생된 환자들은 즉각적으로 흉부 X선 검사 또는 적절한 추가 진단영상을 받아야만 한다. 중증의 흉막삼출은 흉막천자술 및 산소요법을 필요로 할 수도 있다. 체액저류는 전형적으로 이뇨제 또는 단기 스테로이드 요법을 포함한 보조요법치료에 의해 관리되었다. 흉막삼출 발생 환

자에게서 유미흉증 사례가 보고되었다. 유미흉증의 일부 사례는 이 약의 중단, 중지 또는 용량 감량 시 해소되었으나 대부분 추가적인 치료를 요하였다.

4) 심장 이상반응 : 이 약은 이전에 심장 질환이 있는 환자를 포함하여 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병 519명 환자에 대한 무작위 시험에서 연구되었다. 이 약을 투여 받은 환자에게서 울혈성 심부전증, 심장기능장애, 심낭 삼출, 부정맥, 심계항진, QT 연장, 심근경색증(치명적인 것 포함)의 심장관련 이상반응이 보고되었다. 심장관련 이상반응은 위험인자 또는 이전에 심장질환의 병력이 있는 환자에게서 더 빈번하였다. 위험인자 또는 이전에 심장질환 병력이 있는 환자는 심장기능이상과 유사한 징후나 증상을 주의하여 관찰하여야 하고, 적절히 평가되어 치료되어야 한다.

5) 폐동맥 고혈압: 우측 심장 카테터에 의해 확인된 폐동맥 고혈압(PAH)이 이 약 치료와 관련하여 보고되었다. 이는 1년 이상의 치료를 포함하여, 치료 시작 이후 보고되었다. 증상은 호흡곤란, 피로, 저산소증, 체액저류를 포함한다. 이 약을 치료받는 동안 폐동맥 고혈압이 보고된 환자의 경우, 보통 다른 약물을 병용하여 복용하거나 기본 악성종양 이외에 동반질환을 갖고 있었다. 모든 환자는 본 약의 치료를 시작하기 전에 기저 심폐질환의 증상 및 증후를 평가해야 한다. 이 약의 치료 후 호흡곤란 및 피로를 나타낸 환자는 흉막 삼출, 폐부종, 빈혈 또는 폐 침윤을 포함하여 추가적인 일반 원인 질환에 대하여 평가하여야 한다. 평가하는 동안, 비혈액학적 이상반응에 대한 가이드라인을 따라야한다. 중증의 이상반응일 경우, 이상반응이 해결되거나 개선될 때까지 투여를 중단해야 한다. 대안 진단이 없을 경우, 폐동맥 고혈압의 진단이 고려되어야 한다. 만약 폐동맥 고혈압이 확진되면, 이 약은 영구 중단되어야 한다. 표준 치료 지침에 따라 추가적인 조치가 이뤄져야 한다. 이 약의 복용을 중단한 후 폐동맥 고혈압이 있는 이 약 치료 환자에 있어서 혈류역학 및 임상적 지표의 개선이 관찰되었다.

6) QT 간격 연장: 실험실적 자료는 다사티닙이 심장심실의 재분극(QT 간격)을 연장시킬 잠재성을 가지고 있다는 것을 시사하고 있다. 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병에 대한 임상 3상 연구의 5년 추적관찰에서, 이 약(n=258)과 이매티닙(n=258) 치료군 각각 1명(<1%)에게서 QTc 간격연장을 이상반응으로 경험하였다. 기저치로부터 QTcF의 평균변화는 다사티닙 치료군은 3.8 msec, 이매티닙 치료군은 9.0 msec 였다. 각 군에서 1명(<1%)이 500msec를 초과하는 QTcF를 경험하였다. 제 2상 임상연구들에서, 이 약으로 치료된 865명 백혈병(leukemia) 환자들에서 Fridericia 방법(QTcF)을 이용하여 기저치로부터 QTc 간격 평균 변화값은 4-6 msec였다. 기저치로부터 모든 평균 변화값의 상위 95% 신뢰 구간은 7 msec 미만이었다. 임상 연구에서 선행 이매티닙 요법에 저항성 또는 불내성인 이 약을 투여받은 2182명의 시험대상자 중에서, 15명(1%)에게서 QT 간격 연장이 이상반응으로 보고되었다. 이러한 시험대상자 중 21명(1%)이 QTcF>500 msec을 경험하였다. 이 약은 QTc 연장경험이 있거나 가능성이 있는 환자에게 주의하여 투여한다. 여기에는 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자, 선천성 연장 QT 증후군을 가진 환자, 항부정맥약을 복용중인 환자, 또는 QT 연장을 유도할 수 있는 다른 약물을 복용하고 있는 환자, 그리고 축적성 고용량 안트라사이클린 요법을 하고 있는 환자가 포함된다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전에 교정 한다. 통제되지 않는 또는 유의한 심혈관계 질환을 가진 환자는 이 약의 임상연구에 포함되지 않았다.

7) 중증의 피부반응

스티븐스-존슨 증후군 및 다형홍반을 포함한 중증의 피부점막 피부반응의 개별 사례가 이 약의 사용 중에 보고되었다. 치료기간 중 중증의 피부 점막 반응이 있었던 환자에게서 다른 원인이 확인되지 않은 경우, 이 약의 투여를 영구히 중단해야 한다.

8) 신장애: 신기능 손상환자에 대한 이 약의 임상연구는 현재까지 없다. 다사티닙과 대사체들의 4% 이하가 신장으로 배출된다.

9) 간장애: 다사티닙의 약동학에 대한 간기능 손상의 영향이 정상 간기능을 가진 건강한 지원자들과 중등증 간기능손상(Child-Pugh class B)을 가진 환자들 및 중증 간기능 손상(Child-Pugh class C)을 가진 환자들에서 평가되었다. 정상 간기능을 가진 건강한 지원자들과 비교시, 용량표준화된 약동학 파라미터들은 간기능 손상 환자에서 감소되었다. 간기능 손상환자에서 용량조절은 필요치 않았으나, 다사티닙의 대사는 주로 간에서 이루어지므로, 간기능 손상 환자에게 이 약 투여 시 주의가 요구된다.

10) 환자에게 이 약 1일 용량 100mg에 유당(Lactose monohydrate) 135mg이, 140mg에는 유당 189mg이 포함되어 있음을 알려야 한다.

11) 소아환자의 성장과 발달에 미치는 영향

이매티닙에 저항성/불내성 및 치료 경험이 없는 소아환자의 만성기 CML에 대한 이 약의 소아 임상연구에서 최소 2년의 투여 후, 뼈의 성장 및 발달과 관련된 치료 관련 이상 반응이 5건(5.2%) 보고 되었고, 그 중 한건은 중증이었다. (성장 지연 3등급). 이 5건에는 골단 융합지연, 골연화증, 성장지연, 여성형 유방 (4.이상반응, 1) 임상연구에서의 이상반응 참고)을 포함한다. 소아환자에서 뼈의 성장 및 발달에 대하여 모니터링 하여야 한다.

6. 상호작용

1) 다사티닙 혈장농도를 증가시킬 수 있는 약물

① CYP3A4 저해제: 다사티닙은 CYP3A4의 기질이다. 고형암 환자 18명을 대상으로한 시험에서 이 약 20mg(1일 1회)과 케토코나졸 200mg(1일 2회)이 함께 투여된 경우, 다사티닙의 Cmax와 AUC가 각각 4배, 5배 증가되었다. 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용 투여는 다사티닙에 대한 노출을 증가시킬 수 있어 피하여야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에서 만일 강력한 CYP3A4 저해제의 전신적 투여에 의한 사용을 피할 수 없다면, 독성에 대한 면밀한 모니터링과 이 약의 용량감소를 고려해야만 한다('용법용량' 항 참조).

2) 다사티닙 혈장농도를 감소시킬 수 있는 약물

① CYP3A4 유도제: 8일 동안 연속적으로 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀 600mg이 저녁에 투여되고 이 약이 오전에 단회투여되었을 때, 다사티닙의 Cmax와 AUC가 각각 81%, 82% 감소하였다. 효소유도 잠재성이 더 낮은 대체약물이 고려되어야 한다. 이 약이 CYP3A4 유도제와 함께 투여되었다면, 이 약의 용량증가를 고려해야 한다('용법용량' 항 참조).

② 제산제: 비임상 자료들은 다사티닙의 용해도가 pH 의존적이라는 것을 보여주고 있다. 24명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 시험에서 30mL aluminum hydroxide/magnesium hydroxide를 이 약 50mg 단회투여 2시간 전에 투여한 경우, 다사티닙의 AUC는 의미있는 변화가 없었다. 하지만 다사티닙의 Cmax는 26% 증가 하였다. 30mL aluminum hydroxide/magnesium hydroxide를 이 약 50mg과 병용투여 하였을 때는 다사티닙 AUC 55% 감소, 다사티닙 Cmax 58% 감소가 관찰되었다. 제산제와 이 약의 동시투여는 피하여야 한다. 만일 제산제 요법이 필요하다면, 제산제는 이 약 투여 최소 2시간 전 또는 2시간 후에 투여되어야 한다.

③ 히스타민2 수용체(H_2) 길항제와 수소이온펌프(프로톤펌프) 저해제: H_2 길항제 또는 수소이온펌프 저해제(예. 파모티딘이나 오메프라졸)에 의한 장기간 위산분비 억제는 다사티닙 노출을 감소시킬 가능성이 있다. 24명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 시험에서 파모티딘 투여 10시간 후 이 약 50mg의 단회투여는 다사티닙의 AUC와 Cmax를 각각 61%, 63%까지 감소시켰다. 14명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 임상시험에서, 항정상태 (steady state)에서 오메프라졸 40mg 을 투여 후 22시간 후 이 약 100mg을 단회 투여는 다사티닙의 AUC와 Cmax를 각각 43%, 42% 감소시켰다. 이 약과 H_2차단제 또는 수소이온펌프 저해제의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약을 투여받고 있는 환자에서 H_2 차단제 또는 수소이온펌프 저해제 대신 제산제를 사용하는 것이 고려되어야 한다. (이 약 복용 후 최소 2시간 이전 이나 이후에 투약)

3) 다사티닙에 의해 혈장농도가 변동될 수 있는 약물들

① CYP3A4 기질: 54명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 단회투여 시험에서, CYP3A4 기질인 심바스타틴을 이 약 100mg 단회투여와 병용투여 하였을 때, 심바스타틴의 Cmax와 AUC는 각각 37%와 20% 증가하였다.

다사티닙은 CYP3A4의 시간의존적인 저해제이다. 따라서, 알펜타닐, 아스테미졸, 테르페나딘, 시사프라이드, 사이클로스포린, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스 또는 맥각 알칼로이드류(에르고타민, 디히드로에르고타민)과 같은 좁은 치료학적 지수를 가진 CYP3A4 기질들은 이 약 투여 중인 환자에게 신중하게 투여되어야 한다.

7. 임부, 수유부 또는 가임여성

1) 임부: 임신 중 이 약을 복용한 여성으로부터 자연 유산, 태아 및 유아 이상의 시판 후 보고가 있었다. 이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 치명적인 위해를 야기할 수 있다. 임신한 여성에서 이 약으로 수행한 적절

하고 통제된 연구는 없다. 이 약으로 치료를 받고 있는 동안 임신가능성이 있는 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성과 임신을 피해야 함을 알려야 한다. 만일 이 약이 임신 중에 사용되거나 환자가 임신이 되었다면, 환자는 태아에 대한 잠재적인 위해에 대해 인지해야 한다.

이 약을 복용하는 남성 환자에서의 정자에 대한 영향은 알려져 있지 않으므로 이 약을 복용하는 임신 가능성이 있는 남성 또는 여성 환자는 적절한 피임법을 사용하여야 한다.

비임상 연구에서 다사티닙의 치료용량을 투여 받은 사람에서 관찰된 것보다 낮은 혈장농도에서 배태자에 대한 독성들이 랫드와 토끼에서 관찰되었다. 태자 사망이 랫드에서 발견되었다. 랫드와 토끼 모두에서 시험된 다사티닙의 최저 용량(랫드: 2.5 mg/kg/일 [15 mg/m^2/일], 토끼: 0.5 mg/kg/일 [6 mg/m^2/일])이 배태자 독성을 야기하였다. 이 용량은 랫드에서는 105 ng·hr/mL (70mg 1일 2회 투여시 여성에서의 인체 AUC 값의 0.3배), 토끼에서는 44 ng·hr/mL (인체 AUC 값의 0.1 배)의 모체 AUC 를 유도하였다. 배태자 독성들은 여러 기관(견갑골, 상완골, 대퇴골, 요골, 늑골, 쇄골)에서 근골격 기형과 골형성 감소(흉골 흉추, 요추, 천추, 앞발 마디뼈, 골반, 설골), 부종, 소간증(microhepatia)을 포함한다.

2) 수유부: 이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 분비가 되고 수유받은 영아에서의 이 약으로부터 중대한 이상약물반응에 대한 잠재성 때문에, 수유부에서 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약을 중단할 것인지 결정되어야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 Ph+ 만성기 만성골수성백혈병 소아 환자 97명(새로 진단받은 만성기 만성골수성백혈병 환자 51명, 이전 이매티닙 치료에 저항 또는 불내성인 만성기 만성골수성백혈병 환자 46명)을 대상으로 평가되었다. 대부분 60mg/m^2 1일 1회(체표면적이 큰 경우 최대 100mg 1일 1회) 이 약 정제로 투여 받았으며 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 있을 때까지 투여받았다. 소아 환자에서의 안전성 프로파일은 만성기 만성골수성백혈병 성인 환자에서와 유사하였다. 1세 미만 소아에 대해서는 평가되지 않았다. 뼈 성장 및 발달과 관련된 이상반응은 5명(5.2%)에서 보고되었다.

1세 이상의 새로이 진단받은 Ph+ ALL 소아 환자에서 이 약과 항암화학요법(AIEOP-BFM 2000※)을 병용하였을 때 안전성 및 유효성이 평가되었다. 소아 환자에서 이 약물의 사용은 1건의 소아 연구를 근거로 한다. 1세 미만의 소아에 대해서는 평가되지 않았다. 1건의 1등급 골감소증 1례가 보고되었다.

소아 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인을 대상으로 한 연구에서 평가된 것과 유사하였다. (4.이상반응, 4) 소아환자에서 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL) 참고)

소아 환자에서 뼈의 성장 및 발달에 대하여 모니터링 하여야 한다.

※ AIEOP-BFM 2000 시험(출처:Blood. 2010 Apr; 115 (16):3206-3214)

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상연구 2712명 중에서, 617명(23%)은 65세 이상이었고 123명(5%)은 75세 이상이었다. 고령자와 고령자가 아닌 환자군 간의 약물의 효과 차이는 관찰되지 않았다. 안전성 프로파일은 두 군에서 유사하였지만, 고령자에서 피로, 흉막 삼출, 호흡곤란, 기침, 하부위장관 출혈, 식욕장애가 매우 흔하게 보고되었으며, 복부 팽만, 현기증, 심낭 삼출, 울혈성 심부전, 체중감소가 흔하게 보고되었으므로 면밀히 관찰되어야 한다.

10. 과량 투여 시의 처치

임상연구들에서 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다. 1주 동안 1일 280mg의 최고 과량 처치가 두 명의 환자에서 보고되었고, 두 명 모두에게서 심각한 골수억제와 출혈이 발생하였다. 이 약은 심각한 골수억제와 연관이 있으므로 권고용량 이상을 복용한 환자들은 골수억제와 조치된 적절한 보조요법에 대하여 면밀히 관찰되어야 한다.

동물에서 단기간 과량투여는 심장독성과 연관되어 있다. 심장독성의 증거에는 설치류에게 단회 100mg/kg (600mg/m^2) 투여 시 심실성 괴사, 판막/심실/심방 출혈 등이 포함되었다. 원숭이에게 단회 10mg/kg (120mg/m^2) 투여 시 수축기 혈압과 확장기 혈압이 증가하는 경향이 있었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 15~30℃의 상온에서 보관하여야 한다.

2) 이 약은 항암제를 위한 적절한 취급과정을 고려하여야 한다. 이에 대한 여러 가이드라인이 발행되었다.

3) 이 약은 주성분을 포함하고 있는 중심핵과 여기에 약사 또는 임상상 취급자의 노출을 방지하기 위한 필름코팅으로 둘러싸여 있는 부분으로 구성되어 있다. 의도치 않게 부서지거나 깨진 정제를 취급할 때 적절한 처리를 위하여, 라텍스 또는 니트릴 장갑을 사용하는 것이 피부노출의 위험을 최소화하기 위해 권장된다.

4) 임부는 부서지거나 깨진 정제에 노출을 피하여야 한다.