

常見適應症 (藥物於 2001 年 FDA 允許上市)

- 慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia · CML)
- 併用化療治療費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)
- 無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤(GIST)

US FDA 適應症	試驗設計/ 適用病人	試驗結果	用法劑量															
CML	<u>RCT, phase 3</u> Imatinib 400 mg qd (n=553) vs IFN-alfa plus cytarabine 5 mU/m2/day (n=553) <i>N Engl J Med</i> 2003;348:994-1004. <i>N Engl J Med</i> 2006; 355(23):2408-2417.	Imatinib vs IFN-alfa + Ara-C 18 months MCyR¹ : 87.1 % v 34.7 % CCyR ²: 73.8% vs 8.5% CHR³: 95.3% vs 55.5% Imatinib group <table><tr><td></td><td>5-yr</td><td>1-yr</td></tr><tr><td>MCyR</td><td>92%</td><td>85%</td></tr><tr><td>CCyR</td><td>87%</td><td>69%</td></tr><tr><td>CHR</td><td>98%</td><td>96%</td></tr><tr><td>OS</td><td>89%</td><td>---</td></tr></table> Gr3/4 neutropenia, thrombocytopenia, anemia, elevated liver enzymes were more prevalent on Imatinib		5-yr	1-yr	MCyR	92%	85%	CCyR	87%	69%	CHR	98%	96%	OS	89%	---	Chronic phase: 400 mg QD, may up to 600 mg QD Accelerated phase or blast crisis: 600 mg QD, may up to 800 mg/d (400 mg BID)
	5-yr	1-yr																
MCyR	92%	85%																
CCyR	87%	69%																
CHR	98%	96%																
OS	89%	---																
Ph+ ALL (newly diagnosed, in combination with chemotherapy)	phase 2 newly diagnosed Ph⁺ ALL chemo+ imatinib 400 mg/d (n=30) until stem cell transplantation,	CR: 90% 4.1yr DFS: 30% 4.1yr OS: 30% <table><tr><td></td><td>MMR</td><td>CMR</td></tr><tr><td>after induction</td><td>86%</td><td>21%</td></tr><tr><td>after consolidation</td><td>81%</td><td>65%</td></tr></table>		MMR	CMR	after induction	86%	21%	after consolidation	81%	65%	Imatinib either 400 mg/day or 600 mg/day						
	MMR	CMR																
after induction	86%	21%																
after consolidation	81%	65%																

	followed by imatinib maintenance <i>Blood. 2005 May 1;105(9):3449-57.</i>			
Ph+ ALL (relapsed/refractory)	<u>Single-arm, phase 2</u> relapsed/refractory Imatinib 600 mg qd (n=43)	CHR	8 (19%)	Imatinib 600 mg qd
		NEL	5 (12%)	
		RTC/PHR	11 (26%)	
		MCyR	15 (35%)	
		CCyR	9 (21%)	
		PCyR	6 (14%)	
		median duration of hematologic and major cytogenetic response was 3.4 months and 2.3 months		
GIST (unresectable and/or metastatic malignant)	<u>open-label, randomized</u> unresectable or metastatic GIST [Kit (CD117)-positive] (n=147) <i>N Engl J Med 2002; 347:472-480</i> <u>single-arm, phase 2</u> primary GIST [expressing KIT] (n=91) <i>JAMA Oncol 2018; 4(12):e184060.</i>	Partial response: 53.7% Stable disease: 27.9% Early resistance rate: 13.6% 1-yr survival rate: 88% [periorbital] edema (74.1%), nausea (52.4%), diarrhea (44.9%), myalgia (39.5%), fatigue (34.7%), dermatitis or rash (30.6%), headache (25.9%), abdominal pain (25.9%) 5-year RFS was 90% (95% CI, 80%-95%), and overall survival was 95%		400 mg QD; may up to 800 mg/day (400 mg BID)

1. MCyR: major cytogenetic response, $\leq 35\%$ of the cells in the bone marrow have the Philadelphia chromosome
2. CCyR: complete cytogenetic response, 0% of the cells in the bone marrow have the Philadelphia chromosome

3. CHR: complete hematologic response, leukocyte count $<10 \times 10^9 /L$, a platelet count of $<450 \times 10^9 /L$, $<5\%$ myelocytes plus metamyelocytes, no blasts or promyelocytes, no extramedullary involvement, and no signs of the accelerated phase or blast crisis of CML
4. NEL, No Evidence of Leukemia
5. RTC/PHR, Return of Chronic Phase/ Partial Hematologic Response
6. PCyR, Partial Cytogenetic Response
7. MMR, major molecular responses: 3-log reduction or a BCR-ABL1 (IS) = 0.1%
8. CMR, complete molecular responses: the PCR test does not find the BCR-ABL gene
9. DFS, disease-free survival
10. RFS, recurrence-free survival

➤ 其他臺灣核准適應症：

- 患有與血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)。
- 患有系統性肥大細胞增生症(SM)，限具 FIP1L1-PDGFR 基因變異且不具有 c-Kit 基因 D816V 突變。
- 嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)與或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組。
- 患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)

作用機轉

Imatinib(基利克，Glivec)是一種蛋白質酪胺酸激酶的抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)，針對導致白血球異常增生之費城染色體 BCR-ABL 基因，阻止其持續發出錯誤訊息，抑制不正常白血球增生。

致吐性及骨髓方面副作用

1. 致吐性：中致吐風險 (即若未給止吐藥預防，有30%-90%的病人會發生嘔吐)。
2. 骨髓抑制程度：依藥品劑量與疾病而不同。出血(3-53%；3/4級 $\leq 19\%$)、嗜中性白血球減少(12-16%；3/4級3-48%)、貧血(25-80%；3/4級1-42%)、血小板減少(35%)、白血球減少(5-47%；3/4級2%)、白血球低下合併發燒(1-10%)。服藥期間，需要抽血監測血液數值。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：水腫(14-86%)、胸痛(7-11%)。水腫通常是輕度。
2. 神經系統：頭痛(36%)、無力(15-21%)、頭暈(12-16%)、失眠(10-14%)、感覺異常(1-10%)。
3. 皮膚：皮疹(19-47%)、皮膚搔癢(8-26%)、盜汗(9-17%)、掉髮(7-15%)。如有皮膚變化，請告知醫護人員。
4. 消化系統：噁心(42-73%；3/4 級 16%)、腹痛(3-57%)、腹瀉(25-59%)、嘔吐(23-58%)、喪失食慾($\leq 36\%$)、消化不良(11-27%)、便秘(9-16%)、脹氣($\leq 25\%$)。
5. 代謝及內分泌系統：體重增加(5-32%)、低血鉀(6-13%)、高血糖($\leq 10\%$)、低血鈣($\leq 6\%$)、低血磷。
6. 腎臟：腎功能指數升高(8-11%)、急性腎衰竭(0.1-1%)。
7. 肝膽系統：肝功能指數升高(3/4 級 2-7%)。抽血監測，停藥可恢復。
8. 神經肌肉和骨骼系統：頭暈(12-16%)、失眠(10-14%)、感覺異常(1-10%)、抽筋(16-62%)、關節痛(11-40%)、肌肉骨骼痛(21-49%)、肌肉痛(9-32%)、頭痛(36%)、無力(15-21%)。普拿疼可緩解骨骼關節不適。
9. 眼科：眼眶周圍水腫(29%)、結膜炎(1-10%)、視力模糊(1-10%)。
10. 呼吸系統：咳嗽(11-27%)、鼻咽炎(10-31%)、呼吸困難(12-21%)、咽喉炎(10-15%)、肺炎(4-13%)、鼻竇炎(4-11%)。
11. 其他：疲倦(19-25%)、發燒(17-41%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全：[肌酸酐清除率(CrCl)以 Cockcroft gault 公式計算]
 - CrCl 40-59 mL/min：每日最大劑量為 600 毫克
 - CrCl 20-39 mL/min：建議減低劑量至 50%，每日最大劑量為 400 毫克
 - CrCl <20 mL/min：使用請注意，少數病人可使用每日 100 毫克
- 肝功能不全
 - 輕中度: 無需調整。
 - 重度: Reduce dose by 25%.
- 依據副作用調整
 - Hematologic toxicity

不良反應	劑量調整(成人)	
Chronic phase CML — 起始劑量:400 mg/天		
ANC <1 x 10 ⁹ /L PLT <50 x 10 ⁹ /L	首次發生	暫停使用，直至 ANC ≥1.5 x 10 ⁹ /L、PLT ≥75 x 10 ⁹ /L 可恢復原劑量使用。
	recurrent	暫停使用，恢復後從 300mg/天開始用。
Accelerated phase or blast crisis CML/ Ph+ ALL — 起始劑量:600 mg/天		
ANC<0.5 x 10 ⁹ /L PLT < 10 x 10 ⁹ /L	Unrelated to leukemia	400 mg/天
	Cytopenia>2 wks	300 mg/天
	Cytopenia>4 wks, still unrelated to leukemia	暫停使用，直至 ANC ≥1 x 10 ⁹ /L、PLT ≥ 20 x 10 ⁹ /L 可恢復 300mg/天使用。

■ Hepatotoxicity

AST	Bilirubin	建議劑量 ^a	
>5 × ULN 或	>3 × ULN	暫停使用，直至 Bilirubin < 1.5 × ULN/AST < 2.5 × ULN，可以從以下建議劑量開始使用：	
		初始劑量	建議調整劑量
		400mg/天	300 mg/天
		600 mg /天	400 mg/天
		800 mg/天	600 mg/天

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制 (嗜中性白血球減少、貧血、血小板減少)：發生於治療後幾週至幾個月內。(嗜中性白血球減少：2-3 週；血小板低下：2-4 週。) 常見於高劑量 (> 750mg/day)，治療慢性白血病加速期比慢性期發生機率高。若發生可減低劑量，或暫時停用 imatinib，也可考慮給 G-CSF。

- 全血球計數、血小板監測。

■ 應頻繁監測全血球計數，以瞭解骨髓毒性。

治療後第 1 個月	每週監測
治療後第 2 個月	每兩週監測
治療後第 2 個月後	依臨床需求監測

■ 血小板減少：請監測是否有出血症狀：皮膚瘀青、腸胃道出血(如：解黑便)、血尿等

- 肝毒性：嚴重 AST/ALT 或 bilirubin 升高，可能危及生命。在治療前、治療時每個月應監測肝功能 (AST/ALT, bilirubin, ALP)。處理方法包括：降低 imatinib 劑量、暫時停藥 (一個星期) 或完全停藥 (<0.5%)。肝功能檢查：治療前及治療後每月監測；若為中重度肝功能不全的病人，則最好每周監測。
- 腫瘤溶解症候群(Tumor lysis syndrome, TLS)：由於化學治療或腫瘤自發性引起大量癌細胞快速分解，造成高尿酸、高血鉀、高血磷及低血鈣，進而可能造成嚴重的併發症，如急性腎臟衰竭、心律不整、癲癇，甚至死亡。
- 心血管檢查：曾有心臟相關疾病、心衰竭、腎功能不全病史者，務必告知醫療人員。
- 皮膚過敏反應：少數案例報告曾發生使用後出現嚴重皮膚不良反應，若出現發燒、皮疹、皮膚搔癢、淋巴腺腫大、喉嚨痛、結膜發紅等症狀，請先停藥並立即聯絡醫療人員。嚴重的皮膚反應：罕見，但表現不一。包括紅斑、紅皮病 (erythroderma)、脫皮性皮膚炎 (exfoliative dermatitis)、皮膚疹 (eruption)、色素沉著反應 (pigmentation reaction)、光敏感 (photosensitization)、出血性水泡疹(hemorrhagic blisters)、皮下脂肪或血管發炎。平均發生皮膚反應的時間約 1-2 個月之間，色素沉澱的發生可能更晚。皮膚切片可見到發炎細胞浸

潤。皮膚反應也與劑量有關。處理方法包括停藥、減量、或外用皮質類固醇、抗組胺藥和免疫抑制劑。

7. 體液滯留、水腫：請定期監測體重，若體重快速增加，請立即告知醫療人員。有心衰竭、高血壓、肺部疾病之病人需特別注意。水腫：通常是輕至中度，最常見是眼眶或下肢，但也可能發生肋膜積水、腹水、肺水腫和體重迅速增加，但沒有表面水腫。嚴重或危及生命的水腫，如眼眶周邊、肌肉水腫、腦水腫則很少見。水腫可能與劑量有關（特別是劑量 > 600 mg /day），也常見於中老年人和女性病人，可能是抑制血小板生長因子調節組織間液的壓力所致。發生時間可從數周內至數月後才發生。可使用利尿劑來緩解症狀或降低 Imatinib 劑量。
8. 胃腸道不適：與水、食物併服得以減輕不適。
9. 腎功能不全：須於用藥前、治療期間定期監測腎功能指數。若為較高風險族群，如已知腎功能不全、糖尿病、高血壓、心衰竭之病人，請多留意。

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits CYP2C8 (weak), CYP2D6 (moderate)
- Aprepitant: CYP3A4 Inhibitors (Moderate) may increase the serum concentration of Aprepitant. Risk X: Avoid combination
- 活性疫苗：盡量於治療期間前六週，直至治療後 3 個月，再接種活性疫苗。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。
- 葡萄柚汁：避免服用，會增加 Imatinib 的血中濃度。

臨床監測項目

- 全血球計數
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有 HBV 感染的病

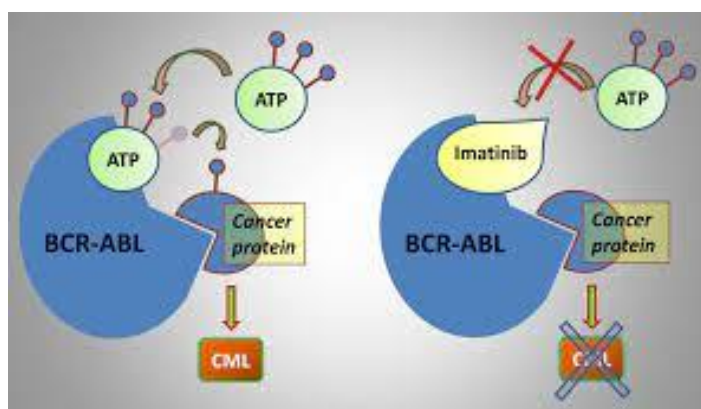
史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

- 肝功能 (治療前測，之後每月監測; 中重度肝功能不全者需每周監測)
- 腎功能 (治療前測，之後定期監測)
- 血中電解質濃度(如鈣、磷、鉀、鈉等)
- 慢性骨髓性白血病 第 6、12、18 個月監測一次：骨髓血液染色體分析 (Bone marrow cytogenetics)
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 監控體重、水腫/體液滯留。
- 甲狀腺功能：促甲狀腺激素(thyroid stimulating hormone 或 TSH)
 - 已使用甲狀腺素治療：治療前測，之後每 4 周測一次，若劑量穩定則每 2 個月測一次
 - 無使用甲狀腺素治療：治療前測，前 4 個月每 4 周測一次，之後每 2-3 個月測一次
- 皮膚症狀。
- 監控心臟症狀，尤其在有心臟疾病史之病人。必要使用心超音波檢查。
- 監測胃腸道症狀。
- 監控醫囑遵從性。

機轉

Imatinib inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase, the constitutive abnormal gene product of the Philadelphia chromosome in chronic myeloid leukemia (CML). Inhibition of this enzyme blocks proliferation and induces apoptosis in Bcr-Abl

positive cell lines as well as in fresh leukemic cells in Philadelphia chromosome positive CML. Also inhibits tyrosine kinase for platelet-derived growth factor (PDGF), stem cell factor (SCF), c-Kit, and cellular events mediated by PDGF and SCF.



Ref.1. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.

藥師小叮嚀

1. 治療前，如有以下狀況，請於事先告知醫療人員
 - 有服用成藥、草藥或維他命補充劑
 - 有肝(如 B 肝)、心臟、腎、肺部相關之疾病史
 - 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間應採有效避孕措施並避免哺乳。如必須服用此藥，則於第一孕期(~14 週)結束後可經醫師評估後考慮給藥，但需小心監測。
 - 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 個月後才可進行哺乳。
 - 施打疫苗史：如日本腦炎疫苗等。
2. 避免服用葡萄柚(汁)、柚子、文旦，可能會增加 imatinib 藥物血中濃度。
3. 可能降低白血球數，導致免疫力降低，增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。如有發燒、寒顫、咳嗽、喉嚨痛或其他感染症狀，請立即就醫。
4. 可能造成血小板減少或貧血，容易導致凝血不易或疲勞，請盡量避免碰撞或受傷。如有異常出血或身上出現小紫斑，請立即告知醫療人員。
5. 若出現尿量減少，尿液顏色變深、血尿等症狀。請立即告知醫療人員。
6. 若出現胸痛，心律不整，水腫，體重快速增加。請立即告知醫療人員。
7. 食慾不佳時可採取少量多餐，多吃清淡、流質的食物。
8. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
9. 臨床監測項目: 全血球計數、肝腎功能、電解質、體重。