

艾亭寧膜衣錠 100 毫克

艾亭寧膜衣錠 400 毫克

Alvotiniv 100mg Film-Coated tablets

Alvotiniv 400mg Film-Coated tablets

衛部藥輸字第026613號

衛部藥輸字第026614號

【組成與劑型】蛋白質-酪氨酸激酶抑制劑 Alvotiniv 的主要成份為 meslyate。100 毫克膜衣錠劑，可分割；每顆錠劑含有 100 毫克的 imatinib (以 meslyate alpha crystals 為鹽基)。400 毫克膜衣錠劑，可分割；每顆錠劑含有 400 毫克的 imatinib (以 meslyate alpha crystals 為鹽基)。賦形劑請參考“賦形劑”章節。

【適應症】治療正慢性轉化期(blast crisis)或加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病(CML)患者。治療成人無法手術切除或轉移的惡性腎臟癌腫。用於治療初發為慢性骨髓性白血病(CML)的病人。治療初診斷為費城染色體陽性慢性淋巴性白血病(Ph+ ALL)且併用化療之成年及兒童患者。做為治療成人復發性或慢性費城染色體陽性慢性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之第一線藥物。治療患有血小板性大細胞增生症(SM)、限具 FIP11L-PDGFR 基因變異且不具有 c-Kit 基因 D816V 突變之成人患者。治療慢性紅性白血病增加症候群(HES)與/或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生成生長因子依賴性(PDGRF)基因重組之成人患者。作為成人 KIT(CD 117)陽性腎臟癌實質瘤完全切除後(complete gross resection)之後後輔助治療。治療無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生成長因子受體(PDGRF)基因重組之陰突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。

【說明】Imatinib 治療慢性骨髓性白血病的療效是經由對血液學和基因染色體反應，以及無惡化存活期(progression-free survival)的整體評估。同時針對費城染色體陽性慢性淋巴性白血病與骨髓發育不全症候群/骨髓增生性白血病之血液學和細胞遺傳學反應率。系統性肥大細胞增生症與嗜伊紅性白血病增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病之血液學反應率，以及無法手術切除和/或轉移性腎臟癌腫實質瘤的無惡化存活期。輔助性治療實質瘤的無復發存活期，及腎臟癌實質瘤與陰突性皮膚纖維肉瘤之客觀反應率(objective response rate) (詳見“藥效學”章節)。目前僅對於初診斷之慢性期的慢性骨髓性白血病與腎臟癌實質瘤，有對照設計的試驗證明 Imatinib 增加病人的存活。

【用法及用量】
本藥須由醫師處方使用
Imatinib 應分別由對慢性骨髓性白血病或腎臟癌實質瘤病人有治療經驗的醫師處方使用，處方之劑量應為每次、每日一次，配合一大杯水於餐中服用。每日所需劑量為 400 毫克或 600 毫克，則每日服用一次。若為 800 毫克，則每日二次，每次 400 毫克於早晚服用。無法吞服膜衣錠之病人，可將錠劑置於一大杯水中攪拌中液體中，可將所需服用的劑量的錠劑溶於適當體積之液體中(100 毫克之錠劑溶於大約 50 公升液體中，400 毫克之錠劑溶於大約 200 公濃之液體中)並以湯匙攪拌，懸浮液應在錠劑前解後立即服用。

治療慢性骨髓性白血病的劑量

對於慢性期的慢性骨髓性白血病的病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib；加速期或慢性轉化期(blast crisis)的病人，建議每天使用 600 毫克 Imatinib。只要對病人有治療效果，均應繼續使用 Imatinib 治療。

在下列狀況下，疾病惡化(任何時間)，治療至二個月後仍無法得到滿意的血液學反應，治療 12 個月後仍無法達到基因染色體反應，或者失去先前曾達到的血液學反應及/或基因染色體反應，且沒有嚴重藥物副作用發生與白血病的嚴重性的慢性期慢性白血球減少或血小板減少的情況，對治療期病人的劑量可考慮由 400 毫克增至 600 毫克。而在加速期或慢性轉化期(blast crisis)的病人，其劑量可由 600 毫克增至最大劑量每日 800 毫克。兒童病人相關資料請參閱特殊族群。

對於費城染色體陽性慢性淋巴性白血病的成人病人，建議每天使用 600 毫克 Imatinib。兒童病人相關資料請參閱特殊族群。

治療骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病的劑量

對於骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病的成人病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib。治療系統性肥大細胞增生症的劑量

對於具有 FIP11L-PDGFR 基因變異且無 D816V KIT 基因突變的系統性肥大細胞增生症成人病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib。對於合併有嗜伊紅性白血球增加症(eosinophilia，此為一種與 FIP11L-PDGFR-alpha 融合激酶相關之血液學事件)之系統性肥大細胞增生症病人，建議起始劑量為每天 100 毫克，若評估顯示對於治療的反應不佳，同時病人並無藥物產生之副作用，那麼或可考慮將劑量從 100 毫克增加到 400 毫克。

治療嗜伊紅性白血球增加症狀群/慢性嗜伊紅性白血病的劑量

對於嗜伊紅性白血球增加症狀群/慢性嗜伊紅性白血病的病人，建議每天使用 400 毫克 Imatinib，對出治療 FIP11L-PDGFR-alpha 融合激酶之嗜伊紅性白血球增加症狀群/慢性嗜伊紅性白血病人者而言，建議起始劑量為每天 100 毫克。若評估顯示對於治療的反應不佳，同時病人並無因藥物而產生之副作用，則可考慮將劑量從 100 毫克增加到 400 毫克。只要對病人有治療效果，均應繼續使用 Imatinib 來治療。

治療腎臟癌實質瘤的劑量

對無法手術切除或已經轉移的腎臟癌實質瘤病人，Imatinib 的建議劑量是每天 400 毫克。對於經評估無法達到足夠療效且沒有藥物副作用發生的病人，可以考慮將劑量從 400 毫克增加到 600 毫克或 800 毫克。

GIST 病人應持續接受 Imatinib 治療直到病情進一步惡化為止。Imatinib 作為成人病人腎臟癌實質瘤完全切除後的輔助治療時，建議的劑量為每天 400 毫克。在臨床試驗中評估一年 Imatinib 治療與三年 Imatinib 治療，對於第二個臨床試驗(study SGV XXVIII/AIO)所定義的病人族群，建議給予治療三年。Imatinib 輔助治療的長期治療目前並不清楚。

治療陰突性皮膚纖維肉瘤的劑量

對於陰突性皮膚纖維肉瘤的病人，建議每天使用 400 至 800 毫克 Imatinib。

對產生副作用的慢性骨髓性白血病與腎臟癌實質瘤病人之劑量調整

非血液學方面的副作用 如果 Imatinib 引起嚴重的非血液學副作用時，必須停止 Imatinib 的治療，直到副作用的期間緩解之後，可視副作用的期間嚴重性以含適當劑量治療。若繼續 Imatinib 直至完全正常後至少 3 倍以上或是肝酵素值升高至正常值上限的 5 倍以上時，應即停用 Imatinib 直到膽紅素降低至正常值之限的 1.5 倍以上以及肝酵素值低於正常值上限的 2.5 倍以上，治療才可以重新以較低的劑量開始。成年人之劑量必需從 400 毫克減少至 300 毫克或從 600 毫克減少至 400 毫克，兒童劑量應從 340 毫克減少至 260 毫克/平方公尺/天 (mg/m²/day)。

血液學方面的副作用 當有嚴重的嗜中性白血球減少症或血小板減少症發生時，可依據表 1 的建議來降低 Imatinib 的劑量或停止 Imatinib 治療。

表 1 嗜中性白血球減少症及血小板減少症之劑量調整:		
含併有嗜伊紅性白血球增加症之系統性肥大細胞增生症及有 FIP11L-PDGFR-alpha 融合激酶之嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病(起始劑量為 100 毫克)	絕對嗜中性白血球數目 (ANC) <1.0×10 ⁹ /公升 和/或血小板 <50×10 ⁹ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到 ANC ≥1.5×10 ⁹ /公升及血小板 ≥75×10 ⁹ /公升。 <p>2.以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Imatinib 的治療。</p> <p>3.如果絕對嗜中性白血球數目再次 <1.0×10⁹/公升、和/或血小板 <50×10⁹/公升，則應重複步驟 1 的建議。之後，以 Imatinib 260 毫克/m²重新開始治療。</p>
慢性骨髓性白血病之慢性期、骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病、系統性肥大細胞增生症、嗜伊紅性白血球增加症狀群/慢性嗜伊紅性白血病與腎臟癌實質瘤(起始劑量 400 毫克)	絕對嗜中性白血球數目 (ANC) <1.0×10 ⁹ /公升 和/或血小板 <50×10 ⁹ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到 ANC ≥1.5×10 ⁹ /公升及血小板 ≥75×10 ⁹ /公升。 <p>2.以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Imatinib 的治療。</p> <p>3.如果絕對嗜中性白血球數目再次 <1.0×10⁹/公升、和/或血小板 <50×10⁹/公升，則應重複步驟 1 的建議。之後，以 Imatinib 300 毫克重新開始治療。</p>
患有慢性期的慢性骨髓性白血病的兒童(劑量為 340 毫克/m ² 時)	絕對嗜中性白血球數目 (ANC) <1.0×10 ⁹ /公升 和/或血小板 <50×10 ⁹ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到 ANC ≥1.5×10 ⁹ /公升及血小板 ≥75×10 ⁹ /公升。 <p>2.以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前)重新開始 Imatinib 的治療。</p> <p>3.如果絕對嗜中性白血球數目再次 <1.0×10⁹/公升、和/或血小板 <50×10⁹/公升，則應重複步驟 1 的建議。之後，以 Imatinib 260 毫克/m²重新開始治療。</p>

加速期及急性轉化期 (blast crisis) 慢性骨髓性白血病與腎臟癌實質瘤慢性嗜伊紅性白血病(起始劑量 600 毫克)	絕對嗜中性白血球數目 <0.5×10 ⁹ /公升 和/或血小板 <10×10 ⁹ /公升	1.檢查此血球減少的情形是否與白血病有關 (利用骨髓抽吸法或 組織切片來確定)。 <p>2.若如此血球減少症與白血病無關，則減少 Imatinib 的劑量至 400 毫克。</p> <p>3.若血球減少症仍持續達 2 週，則再減少 Imatinib 的劑量至 300 毫克。</p> <p>4.若血球減少症持續達 4 週，且其發生仍與白血病無關，則停用 Imatinib，直至病人 ANC ≥1×10⁹/公升 及血小板 ≥20×10⁹/公升，再以 300 毫克 Imatinib 重新開始治療。</p>
陰突性皮膚纖維肉瘤(起始劑量為 800 毫克)	絕對嗜中性白血球數目 <1.0×10 ⁹ /公升 和/或血小板 <50×10 ⁹ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到 ANC ≥1.5×10 ⁹ /公升及血小板 ≥75×10 ⁹ /公升。 <p>2.以 600 毫克的劑量 重新開始 Imatinib 的治療。</p> <p>3.如果絕對嗜中性白血球數目再次 <1.0×10⁹/公升、和/或血小板 <50×10⁹/公升，則應重複步驟 1 的建議。之後，以 Imatinib 400 毫克重新開始治療。</p>
ANC: absolute neutrophil count 絕對嗜中性白血球數目		

兒童病人(8歲以下)
尚無使用 Imatinib 於 2 歲以下患有慢性骨髓性白血病及 1 歲以下費城染色體陽性慢性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之兒童的資料。至於使用 Imatinib 於其他適應症之兒童的資料亦十分有限。兒童的劑量必需根據其體表面積毫克/平方公尺(mg/m²)。慢性期 CML、惡化期 CML 及費城染色體陽性慢性淋巴性白血病的兒童建議劑量分別為每天 340 毫克/平方公尺(mg/m²)。然而，兒童每日所需劑量不得超過 600 毫克/平方公尺。治療慢性骨髓性白血病及費城染色體陽性慢性淋巴性白血病可依據每日一次劑量之投與方式。對於慢性骨髓性白血病人，可將其分成兩次投予，即於早晚各投予一次 (詳見“藥效學”和“藥物動力學”)。

肝功能不全的病人
肝功能不全的病人(輕度、中度或重度)肝功能不全的病人應與最小的每日建議劑量 400 毫克。若產生病人無法忍受的毒性時，可降低劑量(詳見“警語和注意事項”、“副作用”、“藥物動力學”和“藥效學”章節)。

腎功能不全的病人

Imatinib 主要經由肝臟代謝。輕度、中度或重度肝功能不全的病人應與最小的每日建議劑量 400 毫克。若產生病人無法忍受的毒性時，可降低劑量(詳見“警語和注意事項”、“副作用”、“藥物動力學”和“藥效學”章節)。

腎功能不全的病人

Imatinib 及其代謝物只有少量經由腎臟排泄，由於 imatinib 經由腎臟的清除率很低，預期腎功能不全並不會降低 imatinib 的全身清除率。輕度或中度肝功能不全的病人之起始劑量，應與最小的每日建議劑量 400 毫克。雖然目前相關的資料十分有限(請參閱“藥物動力學”與“藥效學”)。不過，嚴重腎功能不全或接受血液透析的病人也可從 400 毫克的劑量開始治療，但無論如何，對於這些病人仍建議必須小心使用，若產生病人無法忍受的毒性時，可降低劑量，或於劑效不佳時，可增加劑量(請參閱“警語和注意事項”)。

老年病人(65歲或以上)	
在包含有 20% 以上病人年紀超過 65 歲的 Imatinib 臨床試驗中，年齡對 Imatinib 的藥物動力學並無影響。	
因此，老年病人的 Imatinib 劑量毋須調整。	

【禁忌】(依文獻記載) <p>對於本藥品成份或任一賦形劑過敏者，禁止使用本藥品。</p> <p>警語和注意事項 (依文獻記載)</p>	
--	--

Imatinib 和其他藥物併用時可能會發生藥物交互作用 (詳見“交互作用”章節)。藥劑師應一併病人因藥物而非規律性的服用 paracetamol/acetaminophen，後來則死於急性肝臟衰竭。這些致命原因並不清楚，服用 paracetamol/acetaminophen 時，仍應特別小心。(詳見“交互作用”章節)。

Imatinib 和 rifampicin 或其他強效 CYP3A4 誘導劑、ketocoazole 或其他強效 CYP3A4 抑制劑、CYP3A4 受質類治療癌瘤常藥的藥物(如 cyclosporin 或 pimozide)或 CYP2C9 受質類治療範圍狹窄的藥物(如 warfarin 和其他 coumzrin 衍生物)併用時，應特別小心。

甲狀腺機能低下

已切除甲狀腺並進行 levothyroxine 替代之病人，在 Imatinib 治療期間曾經出現甲狀腺機能低下之臨床案例。因此，對於這類病人應仔細監測其促甲狀腺激素(Thyroid-Stimulating Hormone)濃度。

肝毒性	
肝功能不全病人(輕度、中度或重度)，應小心監測周邊血液之血球數及肝酵素(見“用法用量”、“不良反應”、“藥效學”及“藥物動力學”章節)。	

將 imatinib 與高劑量化學療法合併使用時，可觀察到以轉胺酶升高以及高膽紅素血症為形式之急性肝性藥物性。另外，有不正常的急性肝衰竭被報導，因為已知的化學療法亦與肝功能不全相關。因此在 imatinib 與化學療法合併使用的情况下，應該將肝功能的監測列入考量(請參閱“不良反應”)。

液體蓄積	
大約有 2.5% 初診斷有慢性骨髓性白血病的病人，曾報告發生嚴重性液體蓄積的情形(胸膈膨脹、水腫、肺水腫、腹水、尿床或尿瀉)，因此建議病人定期測量體重；要特別注意 體重是否超乎預期地增加。如果必要的話，應該採取適當的支持療法或治療措施來解除液體蓄積的情形。在臨床試驗中，這些副作用較容易發生在老年人和心臟病病人。因此，心臟功能異常的病人應謹慎使用。	

心臟疾病的病人	
應小心監測患有心臟疾病或具心臟衰竭危險因子或腎臟病病史的病人，且具心臟衰竭或腎衰竭徵兆或症狀的病人應接受評估與治療。	

對於患有嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)並具心臟內 HES 細胞毒性浸潤情形的病人中，開始使用 imatinib 療法時，有個案發生與 HES 相關前期相關的心因性休克/左心室功能不全。這種狀況可在使用全身性類固醇治療、循環輔助措施以及暫時停止使用 imatinib 下獲得改善。骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病與轉移性肥大細胞增生症可能與嗜伊紅性白血球的濃度升高有關。對於具有嗜伊紅性白血球之身體發育不全症候群/骨髓增生性疾病或系統性肥大細胞增生症病人，以及患有嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病的病人，應考慮使用心臟超音波檢查與血液肌鈣蛋白(troponin)測定。如果兩項檢驗中任何一項異常，那麼在開始治療時應考慮與 imatinib 併用預防性的全身性類固醇(1-2 mg/kg)一到兩週。

腸胃道出血	
在第二期臨床試驗中治療無法手術切除的腎臟癌實質瘤者，有 211 位病人(12.9%)出現三/四級出血。在第三期臨床試驗中治療無法手術切除的轉移的腎臟癌實質瘤(B2222 試驗)，8 位病人(15%)出現腸胃道出血。4 位病人(7.7%)對治療產生出血。依隨劑量所處的位置，腸胃出血會出現在腔內或腔外血，在腫瘍位於腎臟的病人族群中，腫瘍出血亦會導致腸胃道出血。此外，慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病及其他血液病病人的上市後使用經驗，曾有一項罕見的腎臟道出血—胃腸血管擴張(GAVE)的報告。因此，應病人開始 Imatinib 治療時及治療期間監測腎臟徵狀，必要時應考慮停止 Imatinib 治療(詳見“副作用”章節)。	

腫瘍溶解症

曾有使用 Imatinib 治療的慢性骨髓性白血病、腎臟癌實質瘤、急性淋巴性白血病、及嗜伊紅性白血病的病人被通報發生腫瘍溶解症，包括致命的案例。若發生腫瘍溶解症風險的病人是治療之前其腫瘤具有高增生速率或高腫瘤負荷，這些病人應予以密切監視，並採取適當措施。由於發生腫瘍溶解症的可能性，建議開始使用 Imatinib 前，必須先校正臨床上升趨著的脫水現象，並針對高尿酸情況進行治療(請見“副作用”章節)。

B 型肝炎再活化
B 型肝炎毒性帶原的病人在接受 BCR-ABL Tyrosine kinase inhibitor (TKI) (例如: imatinib) 治療後可能發生 B 型肝炎再活化，在某些接受 BCR-ABL TKI 類藥物治療的案例中，出現過急性肝臟衰竭或暴發性肝炎而導致肝臟移植或死亡的结果。正在接受 Imatinib 治療的病人應接受 B 型肝炎感染檢測以確認是否為慢性骨髓性白血病病人也應諮詢肝病學家和 B 型肝炎治療的專家，而在使用本治療期間應密切監測 B 型肝炎感染徵兆和臨床症狀。血液學檢測測及 B 型肝炎抗體的病人(包括有活動性感染檢測)應在開始使用 Imatinib 治療前諮詢肝病學家和 B 型肝炎治療的專家，而在使用本治療期間應密切監測 B 型肝炎感染徵兆和臨床症狀的幾個月內密切監測活動性 B 型肝炎感染的徵象和症狀。

實驗室檢查

血液學
使用 Imatinib 劑量時，必需定期實施完整的血液學檢查。使用 Imatinib 治療 CML 時若引起嗜中性白血球減少症或血小板減少症的報告，然而，血球減少之出現與接受治療時有密切的時期有關，加速期和急性轉化期的發生機率比慢性期高。有時必須減少 Imatinib 的劑量或斷 Imatinib 的治療(如於“用法用量”所建議)。
肝功能
服用 Imatinib 的病人應定期監測肝功能(轉胺酶、膽紅素、鹼性磷酸鹽酵素)，如於“用法用量”之非血液學方面的副作用乙節中所建議。出現不正常的實驗室數據情況，應以減少 Imatinib 的劑量或中斷 Imatinib 的治療為中斷。
腎功能
服用 Imatinib 的病人應定期監測肝功能(轉胺酶、膽紅素、鹼性磷酸鹽酵素)，如於“用法用量”之非血液學方面的副作用乙節中所建議。出現不正常的實驗室數據情況，應以減少 Imatinib 的劑量或中斷 Imatinib 的治療為中斷。
腎臟及泌尿系統異常
罕見：腎臟疼痛、血尿、急性腎衰竭、增加排尿頻率

Imatinib 及其代謝物大部份經由腎臟排泄，已知肌酐的清除率會隨著年齡增加而減少，但年輕的因素並不會明顯地影響 Imatinib 的藥物動力學特徵。對腎功能不全的病人來說，其 imatinib 血液濃度似乎比腎功能正常的病人高，這可能是由於這些病人的 0r- 糖蛋白(AGP)(—以 imatinib 結合蛋白)血液濃度升高的關係。依測量肌酸(CrCL: 40-59 ml/min)與肌酸(CrCL< 20 ml/min) 功能不全病人的藥時清除率(CCL)來分類，其 imatinib 濃度與腎功能不全的程度並無相關。然而，如“用法及用量”章節所建議，若產生病人無法忍受的毒性時，可降低 imatinib 之起始劑量。

長期使用 Imatinib 可能與腎功能的臨床顯著下降有關。因此，應在 Imatinib 治療開始前評估腎功能，並在治療期間進行密切監測，特別注意表現出腎功能不全的病人。如果觀察到腎功能不全，應根據臨床治療指南執行適當的處置和治療。

兒童病人(8歲以下)

個案報告顯示，曾有使用 imatinib 的兒童與青少年期少年出現發育遲緩症狀。長期使用 imatinib 治療 CML 對兒童發育的長期影響依然未知。建議應嚴密監控接受 imatinib 治療 CML 未成年病人的發育情形(請見“副作用”章節)。

對開車及操作機器的影響

曾接到服用 Imatinib 的病人機械操作意外的通報，但大部份的通報案例並未被認為是因為服用 Imatinib 而造成。應告知病人若服用 imatinib 治療的過程可能會發生如頭昏、視線模糊或是嗜睡的不良反應。因此，應建議病人若需開車或操作機器應格外小心。

【副作用】(依文獻記載)
末期的慢性骨髓性白血病或惡性腎臟癌實質瘤的病人，可能同時伴有許多複雜的醫療情況，因此很難去評估不良反應到底是藥物引起、疾病本身所造成、疾病的漸進惡化、或其他併用的藥物所造成的。

由於 Imatinib 為每天一次口服給藥，大致上慢性骨髓性白血病人者對其耐受性良好，包括兒科病人在內。大部份成人病人經歷的副作用皆為輕至中等程度。在臨床試驗中，初診斷的病人因產生副作用而停止治療者佔 2.4%，其中接受高劑量的支持療法或治療措施來解除液體增加。加速期病人佔 4%，急性轉化期(blast crisis)的病人則 5%。在腎臟癌實質瘤的試驗 (B2222) 中，因藥物副作用而停藥的病人只有 4%。在發生副作用的病人，其副作用所發生的病人則低於，但有 2 個例外的現象；胃腸道疾病的病人較易發生骨節和痛，而腫瘍出血的現象也只有發生在腎臟癌癌實質瘤的病人(請見“警語和注意事項”章節)。最常被報告與藥物有關的副作用為肌痛、嘔吐、腹瀉、肌肉痛、肌肉痙攣及皮疹。但這些症狀皆極為輕微。在所有 Imatinib 的臨床試驗中，表皮皮膚痛是一個較罕見的副作用。病人主訴症狀皆極輕微且局限於下肢的皮膚；然而，這些水腫的情形極少嚴重的病人，只是採用利尿劑及其他支持性治療，或是某些病人藉由減少 Imatinib 的劑量，皆可解決此水腫的問題。

整體而言，其它 400 毫克和 800 毫克治療組在除了水腫以外，其他所有程度的副作用以及嚴重副作用的發生率相似。在第三期臨床試驗中，分配到 800 毫克組的無法手術切除或轉移性惡性腎臟癌癌實質瘤病人，較發生水腫(SWOG-EORTC 試驗)。當費城染色體陽性慢性淋巴性白血病人者合併使用 imatinib 與高劑量化學療法時，可觀察到轉胺酶升高及高膽紅素血症之暫時性肝臟毒性，其情形如同伴有或不伴有表皮水腫之腹瀉、腹水、肺部水腫及體重快速增加等副作用，可以以當成“體液蓄積”的結果。這些副作用可以採中至 Imatinib 治療、和/或使用利尿劑、和/或其它適當的支持性方法來控制。然而，有少數的情形，是嚴重或致命性的，唯有急性轉化期(blast crisis)的病人死於胸膈膨脹、體性心臟衰竭及腎衰竭等多重症狀。兒童的安全性臨床試驗中無特殊發現。

臨床試驗中的藥物不良反應性與 MedRA 系統適應劑別別(表 2 及表 3)。在各個系統性適應劑別中，藥物不良反應發生依發生頻率由低至列出，包括中度至嚴重的副作用。藥物不良反應依嚴重性由高至低列出。此外，各個不良反應的相對發生頻率則以下列表格以 CIOMS II 來表示：極罕見 (見 1/10)、常見 (見 1/100) 及 1/10) <1/10) <1/1000、1/100) <常見 [1/10000、1/1000) <表 2 的每個頻率組中，依 CML 和 GIST 臨床試驗中副作用嚴重程度遞減來排序。

表 2 CML 和 GIST 臨床試驗的不良反應	
感染	
罕見：	帶狀疱疹、單純疱疹、鼻咽炎、肺炎、囊炎、蜂窩組織炎、上呼吸道感染、流行性感冒、尿道炎、腸胃炎、敗血病、敗血病。
罕見：	真菌感染
血液及淋巴系統異常	
常見：	嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血
罕見：	中性白血球減少症、熱性嗜中性白血球減少症
罕見：	血小板增多症、淋巴球減少症、骨髓抑制、嗜酸性白血球過多症、淋巴腺病變
罕見：	溶血性貧血
代謝及營養異常	
常見：	厭食
罕見：	低血鉀症、食慾不振、低血磷症、食慾減低、脫水、痛風、高尿酸血症、高血鈣症、高血糖症、低血鈉症
罕見：	血鉀過高、低血鈉症
精神異常	
常見：	失眠
罕見：	憂鬱、焦慮、性慾降低、焦慮
罕見：	精神混亂
神經系統異常	
極常見：	頭痛*
罕見：	偏頭痛、味覺障礙、感覺異常、失聰
罕見：	癱瘓、嗜睡、暈厥、周邊神經病變、記憶損傷、坐骨神經痛、不寧腿症候群、震顫、腹痛、腦出血
罕見：	增加顫內壓力、抽搐、視神經炎
眼睛異常	
常見：	眼瞼水腫、淚液分泌增加、結膜出血、結膜炎、乾眼、視力模糊
少見：	眼睛刺激、眼睛痛、眼眶水腫、鞏膜出血、視網膜出血、綠膿炎、黃斑部水腫
罕見：	白內障、青光眼、乳頭狀水腫
耳朵及耳迷路異常	
少見：	眩暈、耳鳴、聽力喪失
心臟異常	
少見：	心悸、心悸過速、充血性心臟衰竭*、肺水腫
罕見：	心律不整、心房顫維性顫動、心悸停止、心肌梗塞、心絞痛、心包膜積水
血管異常*	
常見：	潮紅、出血
罕見：	高血壓、低血壓、硬腦膜下血腫(Subdural hematoma, SDH)、四肢冰冷末梢冰冷、低血壓、雷諾氏現象(Raynaud’s phenomenon)
呼吸、胸膈及縱膈異常	
常見：	呼吸困難、流鼻涕、咳嗽
罕見：	胸膈膨脹*、咽喉疼痛、咽炎
罕見：	胸膜炎、肺纖維化、肺高壓、肺出血
腸胃道異常	
極常見：	噁心、腹瀉、嘔吐、消化不良、腹痛*
常見：	脹氣、腹脹、胃食管逆流、便秘、口乾、胃炎
少見：	口腔炎、口部潰瘍、胃腸出血*、打嗝、黑糞、食道炎、腹水、胃潰瘍、嘔血、吞酸、吞嚥困難、胰臟炎
罕見：	結膜炎、憩室炎、發酸性腸道疾病
肝臟異常	
常見：	增加肝酵素血症
少見：	肝膽素過高症
罕見：	肝衰竭、肝炎*
皮膚、皮下組織異常	
極常見：	眼周周圍水腫、皮膚炎/癬疹/紅疹
少見：	瘙癢、臉部水腫、皮膚乾燥、紅斑、禿髮、夜間盜汗、光敏感反應
罕見：	腫脹性皮疹、瘙癢、出汗增加、蕁麻疹、瘀血、較容易瘀傷、稀毛症、皮膚色素沈澱不足、脫皮性皮膚炎、甲皸癬、毛髮炎、疥瘡、牛皮癬、紫斑症、皮膚色素沉着、皮膚炎、大出汗
罕見：	急性熱性嗜中性白血球皮膚病(亦稱爲 Sweet’s syndrome)、指甲異常、水腫

神經性皮膚炎、水泡瘡、多型性紅斑症、白血球破裂及血管炎(leucocytoclastic vasculitis)、史提夫—強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome)、急性異 泛性發疹樣藥物反應(AGEF)

肌肉骨骼、結締組織及骨頭異常
常見：關節痛及痠痛、肌肉骨骼疼痛包括肌肉痛、關節痛、骨頭疼痛*
罕見：關節腫脹

少見：關節和肌肉直直

罕見：肌肉無力、關節炎

腎臟及泌尿系統異常

罕見：腎臟疼痛、血尿、急性腎衰竭、增加排尿頻率

生殖系統及乳房異常

少見：男性乳房症、勃起障礙、月經過多、月經不調、性功能障礙、乳頭疼痛、乳房萎縮、大陰莖水腫

全身性異常及注射部位情況

極常見：體液蓄積及水腫、疲倦

常見：虛弱、發熱、水腫、發冷、發燒

罕見：胸部疼痛、身體不適

臨床研究中

極常見：體重增加

常見：體重減少

罕見：中肌酐酸增加、血中鹼性磷酸鹽酵素增加、增加血中乳酸去氫酶、血中鹼性磷酸鹽酵素增加

罕見：血源鈣(鈣)增加

*頭痛最常發生於 GIST 病人。
以病人、年為基準，並相較於與慢性 CML GIST 病人比較之下，心臟方面的不良反應(包括充血性心臟衰竭)於轉化型 CML 病人中較為常見。
*嗜紅細胞發生於 GIST 病人，而出流(血腫脹、出血)於 GIST 病人與轉化型 CML(CML-AP 與 CML-BC)病人中較為常見。
相較於慢性 CML 病人，胸膈水腫較常於 GIST 病人與轉化型 CML(CML-AP 與 CML-BC)病人通報。

67 歲與 younger 病人出血常發生於 GIST 病人。
相較於 GIST 病人，肌肉骨骼疼痛及與相關不良反應在 CML 病人中較為常見。

*曾有部分因肝衰竭與肝壞死而致死的病例通報。

曾於 Imatinib 上市後經驗與臨床研究中通報的不良反應類型如下。這些包括自發性的病例通報，以及來自較小型或不正在進行中之臨床研究。延時評估計畫的嚴重不良反應，因為這些所報的反應來自於大小不同的病人，因此無法

