



# 藥訊

Ten-Chan Medical group

出版單位：藥劑科

聯絡電話：

4629292-22525

健康、真愛、天成心

期別 No. 11207

## Imatinib (Glivec 基利克膜衣錠 100 mg)

呂奇峯 藥師

### 一、慢性骨髓性白血病 CML

慢性骨髓性白血病(CML)大約佔成年白血病的 15%，疾病診斷年齡中位數介於 50-60 歲之間。CML 的進展一般會經歷三個階段，而且越來越難治療。多數病人是處在慢性期(chronic phase)，為時約 4-6 年，診斷時通常沒有症狀。進入加速期(accelerated phase)時，症狀逐漸惡化，週邊血液不成熟的胚芽細胞(blasts)會增加，時間大約 1 年。最終且致命性的急性轉化期(blast crisis，即骨髓或週邊血液含超過 30%胚芽細胞)症狀類似急性白血病，包括發燒、體重減輕、出血與貧血，約持續 3-6 個月。1950 年代以前，胰臟部位放射線治療是 CML 的主要療法，但對病人存活效果有限。1953 年開始使用 busulfan 作為治療，10 年後被 hydroxyurea 取代，但兩者都無法延緩急性轉化期(blast crisis)的發生。1970 年代，可治癒疾病的療法—幹細胞移植出現了，但合適的病人大約只有 15-20%，於是 1980 年代初期引進了以  $\alpha$ -interferon 為基礎的療法。直到電影《我不是藥神》中的神藥 imatinib 的出現，開啟了以小分子癌症標靶藥物治療 CML 的新篇章。

### 二、適應症及成人用法用量

- 用於治療初診斷為慢性骨髓性白血病(CML)的病人。
- 治療正值急性轉化期(blast crisis)、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。
  - 對於慢性期的慢性骨髓性白血病的病人，建議每天使用 400 mg Glivec；加速期或急性轉化期(blast crisis)的病人，建議每天使用 600 mg Glivec。
  - 疾病惡化(任何時間)、治療至少三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無關的嚴重性嗜中性白血球減少症或血小板減少症的情況，對慢性期病人的劑量可考慮由 400 mg 增至 600 mg，而於加速期或急性轉化期(blast crisis)的病人，其劑量可由 600 mg 增至最大劑量每日 800 mg。

- 治療成年人無法手術切除或轉移的**惡性胃腸道基質瘤(GIST)**。
  - 每天 400 mg
  - 對於經評估證實未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 mg 增加到 600 mg 或 800 mg。
- 作為成人KIT(CD 117)陽性胃腸道基質瘤完全切除後(complete gross resection)之術後輔助治療。
  - 每天 400 mg
- 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病(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難治性**費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)**之單一療法。
  - 每天使用600 mg Glivec
- 治療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)之成人患者。
  - 每天使用400 mg Glivec
- 治療患有**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 突變之成人患者。
  - 每天使用400 mg Glivec
- 治療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) 基因重組之成人患者。
  - 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 mg Glivec。
  - 對出現有 FIP1L1-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 mg。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 mg 增加到 400 mg。
- 治療無法手術切除、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)**之成人患者。
  - 每天使用400至800 mg Glivec

### 三、特殊族群

- 兒童病人(18 歲以下)
  - 兒童的劑量必需根據其體表面積毫克/平方公尺(mg/m<sup>2</sup>)。慢性期 CML、惡化期 CML 及費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)的兒童建議劑量分別為每天

340 毫克/平方公尺(mg/m<sup>2</sup>)。

- 兒童每日總劑量不得超過 600mg 劑量。
- 肝功能不全的病人
  - 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投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。
- 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。
  - 輕度或中度腎功能不全的病人之起始劑量，應投與最小的每日建議劑量 400 毫克。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
- 老年病人(65 歲或以上)
  - 老年病人的 Glivec 劑量毋須調整。
- 懷孕
  - 孕婦用藥安全等級為 D 級。
  - 根據動物生殖試驗結果，懷孕婦女服用 Glivec 會造成胎兒傷害。
  - Glivec 用於懷孕期間應僅限於預期效益勝過對胎兒造成之潛在風險，且病人必須被告知使用 Glivec 可能會對胎兒造成危險的可能性。
- 哺乳
  - Imatinib 和其活性代謝物皆會分佈到人類乳汁中。
  - 由於對於哺乳幼兒造成嚴重不良反應的可能性，建議授乳母親在接受 Glivec 治療期間以及停止治療後至少 15 天切勿哺餵母乳。

#### 四、作用機轉

Imatinib 為小分子蛋白酪氨酸激酶抑制劑(small molecule protein-tyrosine kinase inhibitor)，可有效抑制 BCR-ABL 激酶及許多酪氨酸激酶受體：KIT 為幹細胞因子受體癌因子是 KIT 前致癌基因(KIT proto-oncogene)，膠原蛋白的接受器(DDR1 及 DDR2)，群落刺激因子(CSF-1R) 及血小板衍生生長因子  $\alpha$  和  $\beta$  (PDGFR-alpha 及 PDGFR-beta)所產生的蛋白質。

#### 五、交互作用

- 可能會增加 imatinib 血漿濃度的藥物
  - 具有抑制 CYP3A4 活性的物質 (例如 ketoconazole、itraconazole、erythromycin 和 clarithromycin)，會減少代謝作用而增加 imatinib 的血中濃度。
- 可能會降低 imatinib 血漿濃度的藥物

- 具有促進 CYP3A4 活性的物質會增加代謝作用，而減少 imatinib 的血中濃度；imatinib 與 CYP3A4 促進劑（例如 dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampicin、phenobarbital 或是 St. John's Wort）可能會顯著的降低 imatinib 的濃度
- 血中濃度會被 imatinib 改變的藥物
  - imatinib 會抑制 CYP3A4 的作用。當合併使用 Glivec 與治療濃度範圍狹窄的 CYP3A4 受質(例如 cyclosporin 或 pimozone)時，應非常謹慎。Glivec 可以增加其他經 CYP3A4 代謝的藥物(包括 triazolo-benzodiazepines、dihydropyridine 類鈣離子阻斷劑、某些 HMG-CoA reductase 抑制劑，如 statins 等)的血中濃度。
  - 體外試驗顯示 imatinib 也會抑制細胞色素 P450 同族酵素 CYP2C9 和 CYP2C19 的活性。Glivec 合併使用 warfarin 會引起凝血時間 PT 延長的現象。所以，當同時給予 coumarins 和 Glivec 時，在開始或停止 Glivec 以及調整 Glivec 劑量時，都需進行短期 PT 監測；或者可以考慮以低分子量的 heparin 代替 coumarins。

## 六、衛教資訊

- 每日所需劑量若為 400 mg 或 600 mg，則每日服用一次，若為 800 mg，則每日二次，每次 400 mg 於早晚服用。
- 無法吞服膜衣錠之病人，可將錠劑泡在一大杯水或蘋果汁中服用。可將所需服用的劑量的錠劑泡在適當體積之液體中(100 mg 之錠劑泡於大約 50ml 之液體中，400 mg 之錠劑泡於大約 200ml 之液體中)並以湯匙攪拌。懸浮液應在錠劑崩解後立即服用。
- 液體蓄積：大約有 2.5% 初診斷有慢性骨髓性白血病並且使用 Glivec 的病人，曾報告發生嚴重性液體蓄積的情形(胸膜滲液、水腫、肺水腫、腹水、表皮水腫)，因此建議病人定期測量體重
- 最常被報告與藥物有關的副作用( $\geq 1/10$ )為輕微的噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉痛、肌肉痙攣及皮疹，但這些症狀皆極容易處理。在所有 Glivec 的臨床試驗中，表皮水腫是一個常見的副作用，大部份病人主訴症狀為眼眶周圍及下肢的水腫；然而，這些水腫的情形極少為嚴重性的，只要採用利尿劑及其它支持性療法，或是某些病人藉由減少 Glivec 的劑量，皆可解決此水腫的問題
- 副作用  
極常見( $\geq 1/10$ )：嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血；頭痛(GIST)；噁心、腹瀉、嘔吐、消化不良、腹痛；眼眶周圍水腫、皮膚炎/濕疹/紅疹；肌肉抽筋及痙攣、

肌肉骨骼疼痛包括肌肉痛、關節痛、骨頭疼痛；體液蓄積及水腫、疲倦；體重增加。常見( $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ )：全血球減少症、熱性嗜中性白血球減少症；厭食；失眠；暈眩、味覺障礙、感覺異常、失眠；眼瞼水腫、流淚液分泌增加、結膜出血、結膜炎、乾眼、視力模糊；潮紅、出血；呼吸困難、流鼻血、咳嗽；脹氣、腹脹、胃食道逆流、便秘、口乾、胃炎；增加肝臟酵素分泌；搔癢、臉部水腫、皮膚乾燥、紅斑、禿髮、夜間盜汗、光敏感反應；關節腫脹；虛弱、發熱、水腫、發冷、發燒；體重減少。

## 七、資料來源

1. 仿單：基利克膜衣錠 100 毫克(版本 2022.10.13)
2. 陳昭姿。Imatinib (Glivec<sup>®</sup>) 慢性骨髓性白血病病人的福音。當代醫學, (341), 2002。
3. 林子超。標靶藥物 Imatinib 常見副作用及處置。藥師週刊電子報, 第 2421 期
4. 劉羽修。Knock down CD69 及 CD24 基因於慢性骨髓性白血病的角色之探討。台北醫學大學醫學院醫學科學研究所。Jan, 2013。
5. 林健元。台灣中部慢性骨髓性白血病病人對於基立克藥物抗藥性之研究。中山醫學大學生物化學暨生物科技研究所。July, 2005。
6. 張璿文。最有戲的一顆藥——《我不是藥神》之神藥密碼「922」  
<https://www.twreporter.org/a/opinion-dying-to-survive-drug-glivec>
7. 李紀潔、羅鴻、泛科學編輯部。標靶藥物是如何誕生的呢？讓癌症治療露出曙光的那些科學家們——唐獎生技醫藥獎。<https://pansci.asia/archives/145349>