

利伏抗[®]膜衣錠 100 毫克

Leevk[®] Film-Coated Tablets 100 mg

網號：E221

【成分】Each tablet contains：Imatinib mesylate 119.5 mg (eq. to Imatinib 100 mg)

【適應症】

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。治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。用於治療初診斷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急性淋巴性白血病(Ph+ ALL) 且併用化療之成年人。
- 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。
- 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。
- 治療患有系統性肥大細胞增生症(SM), 限具FIPIL1-PDGFR 基因變異且不具有c-Kit 基因D816V 突變之成人患者。
- 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。
- 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。
- 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。

【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急性淋巴性白血病與骨髓發育不全症候群 /骨髓增生性疾病的血液學和細胞遺傳學反應率與嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病的血液學反應率，以及胃腸道基質瘤與隆突性皮膚纖維肉瘤之客觀反應率(objective response rate)而定(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胃腸道基質瘤，有對照設計的試驗證明 Imatinib 增加病人的存活。

【用法、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胃腸道基質瘤病人有治療經驗的醫師處方使用。

處方之劑量應為口服，每日一次，配合一大杯水於餐中服用。

每日所需劑量若為 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 毫克之錠劑泡於大約 50 公撮之液體中，400 毫克之錠劑泡於大約 200 公撮之液體中)並以湯匙攪拌。懸浮液應在錠劑崩解後立即服用。

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患者，建議每天使用 400 毫克 Imatinib；加速期或急性轉化期(blast crisis) 的患者，建議每天使用 600 毫克 Imatinib。

只要對患者有治療效果，均應繼續使用 Imatinib 來治療。

在下列狀況下：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，對慢性期患者的劑量可考慮由 400 毫克增至 600 毫克，而於加速期或急性轉化期(blast crisis) 的患者，其劑量可由 600 毫克增至最大劑量每日 800 毫克。

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 和惡化期 CML 的兒童建議劑量分別為每天 340 毫克/平方公尺(mg/m²)。然而，兒童每日總劑量不得超過 600 毫克劑量。治療可依每日一次劑量之投予方式，或者將其分成兩次投予-即於早晚各投予一次。此推薦的投予劑量為根據極少數之兒科患者樣本(詳見“藥效學” 和 “藥物動力學”)。目前仍無於 2 歲以下嬰兒使用 Imatinib 的資料。

治療費城染色體陽性急性淋巴性白血病的劑量：

對於費城染色體陽性急性淋巴性白血病的患者，建議每天使用 600 毫克 Imatinib。

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/骨髓增生性疾病的患者，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FIPIL1-PDGFR 基因變異且無D816V c-Kit 基因突變的系統性肥大細胞增生症成人患者，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FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶相關之血液學疾病)-系統性肥大細胞增生症病患，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，同時病患並無因藥物產生之副作用，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患者，建議每天使用 400 毫克 Imatinib。

對出現有 FIPIL1-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患者而言，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，同時病患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。

治療胃腸道基質瘤的劑量：

對無法手術切除或已經轉移的胃腸道基質瘤患者，Imatinib 的建議劑量是每天 400 毫克。

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患，可以考慮將劑量從 400 毫克增加到 600 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 作為成人病患胃腸道基質瘤完全切除後的術後輔助治療時，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 SSG XVIII/AIO) 所定義的病人族群，建議給予治療三年。

Imatinib 輔助治療的最理想治療期目前並不清楚。

治療隆突性皮膚纖維肉瘤的劑量

對於隆突性皮膚纖維肉瘤的患者，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胃腸道基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，必須中止 Imatinib 的治療，直到副作用的問題解決。之後，可視副作用剛開始的嚴重性再以合適劑量治療。

若膽紅素升高至正常值上限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上限的 1.5 倍以下以及肝酵素值低於正常值上限的 2.5 倍以下，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。兒童之用量從 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，可依據下表的建議來降低 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：

合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FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶的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) < 1.0x 10 ³ /公升和/ 或血小板<50x 10 ³ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到ANC≥ 1.5x10 ³ /公升及血小板≥75x10 ³ /公升。 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。
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、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400毫克)	絕對嗜中性白血球數目 (ANC) < 1.0x 10 ³ /公升和/ 或血小板<50x 10 ³ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到ANC≥ 1.5x10 ³ /公升及血小板≥75 x10 ³ /公升。 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。 3.如果絕對嗜中性白血球數目再次<1.0x10³/公升，和/或血小板<50x10³/公升，則重覆步驟1的建議。之後，以Imatinib 300毫克重 新開始治療。
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) < 1.0x 10 ³ /公升和/ 或血小板<50x 10 ³ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到ANC≥ 1.5x10 ³ /公升及血小板≥75 x10 ³ /公升。 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。 3.如果絕對嗜中性白血球數目再次<1.0x10³/公升，和/或血小板<50x10³/公升，則重覆步驟1的建議。之後，以Imatinib 260毫克/m² 重新開始治療。
加速期及急性轉化期 (blast crisis)慢性骨髓性白血病與費城染色體陽性急性淋巴性白血病(起始劑量600毫克 ¹)	絕對嗜中性白血球數目<0.5x10 ³ /公升和/或血小板<10x 10 ³ /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)。 2.若此血球減少症與白血病無關，則減少 Imatinib 的劑量至 400 毫克²。 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³。 4.若血球減少症持續達4週，且其發生仍與白血病無關，則停止使用Imatinib，直至患者ANC≥1x10³/公升，以及血小板≥20x10³/公升時，再以300毫克 Imatinib重新開始治療⁴。
隆突性皮膚纖維肉瘤（起始劑量為800毫克)	絕對嗜中性白血球數目<1.0x10 ³ /公升和/或血小板<50x 10 ³ /公升	1.停止 Imatinib 治療，直到ANC≥ 1.5x10 ³ /公升及血小板≥75 x10 ³ /公升。 2.以 600 毫克的劑量重新開始 Imatinib 的治療。 3.如果絕對嗜中性白血球數目再次<1.0x10³/公升，和/或血小板<50x10³/公升，則重覆步驟1的建議。之後，以Imatinib 400毫克重 新開始治療。

ANC：absolute neutrophil count絕對嗜中性白血球數目

¹發生於至少治療一個月後

³或兒童340毫克/平方公尺

⁴或兒童200毫克/平方公尺

兒童：尚無使用 Imatinib 於 2 歲以下患有慢性骨髓性白血病的兒童的資料。至於使用 Imatinib 於 3 歲以下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 和惡化期CML 的兒童建議劑量分別為每天340 毫克/ 平方公尺(mg/m2)。然而，兒童每日總劑量不得超過600 毫克劑量。治療可依每日一次劑量之投予方式，或者將其分成兩次投予－即於早晚各投予一次。該建議的投予劑量係根據極少數之兒科患者樣本而得。詳見“藥效學” 和 “藥物動力學”)。目前仍無於 2 歲以下嬰兒使用 Imatinib 的資料。

肝功能不良的病患：Imatinib 主要經由肝臟代謝。輕度、中度或重度肝功能不全的病患應投與最小的每日建議劑量 400 毫克，若產生病患無法忍受的毒性時，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)。

腎臟功能不良的病患：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患之起始劑量，應投與

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患也可從 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。若產生病患無法忍受的毒性時，可降低劑量，或於療效不佳時，可增加劑量(請參閱「警語和注意事項」)。

老年病患：在包含有 20%以上病患的年紀超過 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，老年患者的 Imatinib 劑量毋須調整。

【禁忌】(依文獻記載) 對於本藥品主成份或任一賦形劑過敏者，禁止使用本藥品。

【警語和注意事項】(依文獻記載)

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）。

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）。

案例顯示一位病人因發燒而規律性的服用 paracetamol / acetaminophen，後來卻死於急性肝臟衰竭，雖然致死原因並不清楚，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，ketoconazole 或其他強效CYP3A4 抑制劑，CYP3A4 受質屬治療範圍狹窄的藥物(如，cyclosporin 或pimozide) 或CYP2C9 受質屬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：肝功能不全患者(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暫時性肝臟毒性。另外，有不正常的急性肝衰竭被通報。因為已知化學療法亦與肝功能不全相關，故在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患並且使用Imatinib 的患者，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），因此建議患者定期測量體重，要特別注意體重是否超乎預期地增加，如果必要的話，應採取適當的支持療法或治療措施來解除液體蓄積的問題。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衰竭病史的患者，且有心臟衰竭或腎衰竭徵兆或症狀的患者應接受評估與治療。對於同時患有與心臟疾病的病人來說，有個案顯示心因性休克/ 左心室功能不全與開始使用imatinib療法有關。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/ 骨髓增生性疾病與系統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。對於具有高濃度嗜伊紅性白血球之骨髓發育不全症候群/ 骨髓增生性疾病或系統性肥大細胞增生症病患，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漿肌鈣蛋白(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：在第三期臨床試驗中治療無法手術切除或轉移的胃腸道基質瘤，有211 位患者(12.9%) 出現三級或以上。在第二期的試驗中治療無法手術切除或轉移的胃腸道基質瘤(B2222 試驗)，8 位患者(5.4%) 出現胃腸道出血，4 位患者(2.7%) 則在腫瘤處發生出血。依腫瘤所在的位置，腫瘤出血會出現在腹腔內或肝臟內。在腫瘤位於胃腸道的患者族群中，腫瘤的出血亦會導致腸胃道出血(詳見“副作用” 章節)。

腫瘤溶解症：曾有使用Imatinib治療的慢性骨髓性白血病、胃腸道基質病、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瘤溶解症，包括致命的案例。有發生腫瘤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。由於發生腫瘤溶解症的可能性，建議開始使用Imatinib前，必須先校正臨床上腺著的脫水現象，並針對高尿酸情況進行治療（請見“副作用” 章節）。

實驗室檢查：使用 Imatinib 期間，必需定期實施完整的血球數目檢查，使用 Imatinib 治療 CML 曾有引起嗜中性白血球減少症或血小板減少症的報告，然而，血球減少症的出現與接受治療時疾病所處的時期有關，加速期和急性轉化期內發生機率比慢性期高。有時必須減少 Imatinib 的劑量或中斷 Imatinib 的治療(如於“用法用量”所建議)。

服用 Imatinib 的病患應定期監測肝功能(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 的治療來處理。

Imatinib 及其代謝物大部份不經由腎臟排泄，已知肌酸酐的清除率會隨著年齡增加而減少，但年齡的因素並不會明顯地影響 Imatinib 的藥物動力學狀態。對腎功能不全的病人來說，其 imatinib 血漿濃度似乎比腎功能正常的患者高，這可能是由於這些病人的 α-酸糖蛋白(AGP)(一種 imatinib 結合蛋白)血漿濃度升高的關係。依測量肌輕度(CrCL：40-59 ml/min)與重度(CrCL：< 20 ml/min)腎功能不全病人的酸酐清除率(CrCL)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，若產生病患無法忍受的毒性時，可降低 imatinib 之起始劑量。

藥物相互作用

可能會改變 imatinib 血漿濃度的藥物

-可能會增加 imatinib 血漿濃度的藥物

具有抑制細胞色素 P450 同族酵素 CYP3A4 活性力的物質(例如 ketoconazole, itraconazole, erythromycin 和 clarithromycin)，會減少代謝作用而增加 imatinib 的血中濃度。ketoconazole 係一種 CYP3A4 的抑制劑，imatinib 與單次劑量的 keloconazole 併用時，會明顯地提昇體內 imatinib 的量(imatinib 平均最高中濃度增加 26%，曲線下面積增加 40%)，因此，同時使用 Imatinib 與 PCYP3A4 類抑制劑時必須十分小心。

-可能會降低 imatinib 血中濃度的藥物

具有促進 CYP3A4 活性力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 Hypericum perforatum,其另一名稱爲 St. John's Wort)可能會顯著的降低 Imatinib 的濃度。14 位健康自願者預先服用多次劑量之 rifampin：每天 600 毫克共 8 天，接著服用 400 毫克之單一劑量 Imatinib，可使 Imatinib 的口服劑量清除率增加 3.8 倍[90% CI(信賴區間)]=3.5 至 4.3 倍)，亦即和未服用 rifampin 之 C_{max}、AUC(0-24)和 AUC(0-∞)之值比較分別減少 54%、68%和 74%。而對於以 Imatinib 治療惡性神經膠質瘤的患者，在服用酵素誘導型抗癲癇藥物(EIAEDs，enzyme-in-ducing anti-epileptic drugs)如卡巴馬嗪(carbamazepine)、卡馬西平(oxcarbamazepine)、二苯妥因(phenytoin)、磷苯妥英(fosphenytoin)、酚巴比妥(phenobarbital)，以及乙苯吡啶二酮(primidone)後，亦可觀察到類似的結果。相較於未服用 EIAEDs 的病患，Imatinib 的血漿 AUC 減少了 73%。在兩篇已發表的研究中，同時使用 imatinib 與含有聖約翰草(St. John's Wort)的產品，會導致 Imatinib 的 AUC 減少 30-32%。服用 rifampin 或其它 CYP3A4 誘導劑的病人，必需考慮使用其它較無誘導酵素的治療劑。

血中濃度會被 Imatinib 改變的藥物

Imatinib 會增加 simvastatin(CYP3A4 受質)的平均最高血中濃度達 2 倍，亦增加區域下面積達 3.5 倍之多，顯示 imatinib 會抑制 CYP3A4 的作用。因此，建議當合併使用 Imatinib 與治療濃度範圍狹窄的 CYP3A4 受質(例如 cyclosporin 或 pimozide)時，應非常謹慎。Imatinib 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。Imatinib 在開始使用 warfarin 會引起凝血時間 PT 延長的現象。所以，當同時給予 coumarins 和 Imatinib 時，併發或停止 Imatinib 以及調整 Imatinib 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。

在體內試驗中，Imatinib 抑制細胞色素 P450 同族酵素 CYP2D6 作用的濃度與抑制 CYP3A4 作用的濃度類似。一天服用 400 公絲 imatinib 兩次，會對以 CYP2D6 媒介之舒壓寧(metoprolol)代謝有輕微的抑制效果，而使舒壓寧(metoprolol)的 C_{max}與 AUC 增加約 23%。將 imatinib 與 CYP2D6 的受質(如舒壓寧(metoprolol)同時使用，如舒壓寧(metoprolol)，似乎不會成為成為藥物間交互作用的危險因子，而且可能不需要調整 imatinib 劑量。

體外試驗顯示 Imatinib 抑制 paracetamol/acetaminophen O-glucuronidation(於治療濃度的 Ki 值為 58.5 micromol/L)(詳見“警語和注意事項” 章節)。

懷孕與授乳

懷孕：目前尚無足夠有關 imatinib 使用於孕婦的資料，但動物試驗卻顯示 Imatinib 會引起生育方面的毒性(詳見“前臨床安全性資料” 章節)，對胎兒是否有潛在地危險性，則未知。除非必須使用，否則懷孕期間不應使用 Imatinib，且患者必須被告知使用 Imatinib 可能會對胎兒造成危險的可能性。上市後，曾有服用 Imatinib 婦女發生自然流產精及嬰兒先天性異常之通報。

可能懷孕之婦女：

可能懷孕之婦女，在治療期間必須採用安全的避孕措施。持續並正確地使用高效率避孕措施可降低失敗的機率(每年低於 1%)而達到生育控制。由於潛在的生殖毒性及對人類胚胎的潛在風險仍未知，因此，在開啟膠囊時，應謹慎小心並避免皮膚及眼睛接觸或吸入。

授乳：Imatinib 和其活性代謝物皆會分佈到人類乳汁中，母乳與母體血液中 Imatinib 濃度的比值為 0.5，而其活性代謝物則為 0.9，因此此藥物的活性代謝物在乳汁中占較大的比例。考量此藥物和其代謝物兩者的總和濃度以及嬰兒每天最大母乳攝取量，預期嬰兒的藥物總暴露量是很低的(相當於治療劑量的 10%左右)。然而低劑量的 Imatinib 對嬰兒可能造成的影響不明，正在服用 Imatinib 的婦女不應授乳。

生殖能力：尚未有針對男性患者在接受 Imatinib 治療後，藥物對男性生殖能力及精子生成能力影響的人體試驗。當男性患者對其生殖能力有所顧慮時，應向醫師進行諮詢(請參見“臨床前安全性資料”)。

對開車及操作機器的影響

迄今尚無Imatinib 是否會影響開車或操作機器的資料，但仍應告知病人在服用 Imatinib 治療的過程可能會發生如頭昏(dizziness)或是視線模糊的不良反應。因此，應建議病人若需開車或操作機器應格外小心。

副作用

末期的慢性骨髓性白血病或惡性胃腸道基質瘤的患者，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患者對其耐受性良好，包括兒科病人在內。大部份成人患者經歷的副作用皆為輕微至中等程度。在臨床試驗中，初診斷的患者因產生副作用而停止治療者佔 2.4%，於干擾素治療失敗後，因藥物副作用而停藥的慢性期末期患者佔 4%，加速期患者佔 4%，急性轉化期 (blast crisis) 的患者則 5%。在胃腸道基質瘤的試驗當中，因藥物副作用而停藥的病人只有 4%。

在所有適應症的病人，以 Imatinib 治療時所發生的不良反應很相似，但有 2 個例外的現象；胃腸道基質瘤的病人較少發生骨髓抑制，而腫瘤出血的現象也只有發生在胃腸道基質瘤的病人(請見“警語和注意事項”。最常被報告與藥物有關的副作用為輕微的噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉痛、關節痠痛及皮膚反應，但這些症狀皆極容易處理。在所有 Imatinib 的臨床試驗中，表皮水腫是一個常見的副作用，大部份患者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，或是某些患者藉由減少 Imatinib 的劑量，皆可解決此水腫的問題。整體而言，此藥物 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 III 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胃腸道基質瘤病患，較常發生水腫(SWOG、EORTC 試驗)。

當費城染色體陽性急性淋巴性白血病患者合併使用 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。

其它例如伴有或不伴有表皮水腫之胸膜滲液、腹水、肺部水腫及體重快速增加等副作用，則可以當成“體液蓄積”的結果，這些副作用可以用以採中止 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，有少數的情況是嚴重或致命性的，曾有急性轉化期(blast crisis) 的患者死於胸膜滲液、鬱血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的發現。

下表(表 1)副作用按發生頻率排序，列於第一個為最常發生者，發生頻率的定義：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100,<1/10)、少見(≥1/1000,<1/100)、罕見(≥1/10000,<1/1000)、極罕見(<1/10000)，包括個別的患者。每個頻率組中，依副作用嚴重程度遞減來排列。表 1 所通報的不良反應與其發生頻率是以 CML 和 GIST 的註冊試驗為基礎。

在 Imatinib 和 IFN+ArA-C 治療組中分別有 57 位(10.3%)與 73 位(13.2%)病人死亡。 60 個月之估計整體存活率在隨機分配之 Imatinib 與 IFN+ArA-C 治療組中分別為 89.4%(86，92)與 85.6%(82，89)(p=0.049,指數系列法 log-rank test)。這項惡化時間的療效指標，受到「IFN+ArA-C 轉換至 Imatinib」之高轉換率的強烈影響。此外，與 Imatinib 治療組相比(n=44，在轉換到 IFN 後有 8 人接受骨髓移植)，在 IFN+ArA-C 治療組中(n=61，在轉換到 Imatinib 後有 34 人接受骨髓移植)有較多病人在停止研究治療後，接受骨髓移植(BMT)。針對接受 BMT 後所發生之 39 位病人死亡情形進行檢查，估計其 60 個月之存活率分別為 91.6%(Imatinib 治療組)與 90.0%(IFN+ArA-C 治療組)(p=0.261，指數系列法 log-rank test)。Imatinib 治療組中(BMT 之前)只有 23 位(4.2%)病人的死亡與慢性骨髓性白血病有關，IFN+ArA-C 治療組則有 37 位(6.7%)。如果只考慮此類與慢性骨髓性白血病相關之死亡，並檢查所有接受 BMT 後死亡，或因其他原因死亡之案例，那麼估計 60 個月後之存活率則為 95.4%(Imatinib 治療組)與 92.2%(IFN+ArA-C 治療組)(p=0.021，指數系列法 log-rank test)。同時就慢性期、初診斷之慢性骨髓性白血病患者，其接受 Imatinib 治療之效果進一步進行回溯分析，來分析以上 Imatinib 資料以及另一項第三期研究的主要資料，此第三期研究使用 IFN+ArA-C(n=325)以完全相同的療程治療。此份已發表文件顯示 Imatinib 在整體存活率上的表現優於 IFN+ArA-C(p<0.001)。在 42 個月時間內，47 位(8.5%)Imatinib 病人死亡，而有 63 位(19.4%)IFN+ArA-C 病人死亡。

細胞遺傳學反應的程度對 Imatinib 病人之長期效果有明顯的影響。在 12 個月有完全細胞學遺傳反應(部分細胞學遺傳反應)的比人估計有 97%(93%)的人在 60 個月不會惡化為 AP/BC，而在 12 個月時無主要細胞遺傳學反應的病人在 60 個月時則只有 81%不會惡化為晚期之慢性骨髓性白血病的比例(整體 p<0.001，介於完全細胞學遺傳反應與部分細胞學遺傳反應間之 p=0.20)。以第 18 個月為界，其估計比率分別為 99%、90%與 83%；同時，完全細胞學遺傳反應與部分細胞學遺傳反應之間具備顯著統計差異(p<0.001)。分子學的監測提供了額外的重要預後指標。有完全細胞學遺傳反應且 Bcr-Abl 轉錄量在 12 個月降低至少 3 個對數的病人，與有完全細胞學遺傳反應但降低對數少於 3 的病人相比較，前者在 60 個月繼續維持無惡化狀況的機率較大(95%(p=89%，p=0.068)，同時，該機率亦顯著大於在 12 個月無完全細胞學遺傳反應的病人(70%，p<0.001)。如果只考慮惡化至 AP/BC 的病人，其估計比率分別為 100%、95%和 88%(整體，p<0.001，完全細胞學遺傳反應併有或無主要分子反應(MMR)，P=0.007)。若以第 18 個月為界來看，估計在 60 個月時無 AP/BC 之比率，有完全細胞學遺傳反應與主要分子反應的病人為 100%，而有完全細胞學遺傳反應但無主要分子反應的病人其比率為 98%，無完全細胞學遺傳反應病人之比率則只有 87%。(整體 p<0.001，完全細胞學遺傳反應併有或無主要分子反應，p=0.105)。在此研究中，每日劑量可以從 400 毫克增加到 600 毫克，然後再由每天 600 毫克增加到每天 800 毫克。進行 42 個月追蹤後發現，有 11 位比人在 3 個月得到完全血液學反應，12 個月時獲得主要細胞遺傳學反應，而接受每天劑量 400 毫克的病人則確認喪失(在 4 週內)其細胞遺傳學反應。在這 11 位病人中，有 4 位病人劑量增加到每天 800 毫克，其中有 2 位重新獲得細胞遺傳學反應(1 位部份恢復，1 位完全恢復，後者同時也達到分子反應)，而其他 7 位未增加劑量的病人，只有 1 位重新獲得完全細胞遺傳學反應。40 位劑量增加到每天 800 毫克的病人，與劑量增加前的病人(n=551)相比，其出現某些副作用的比例較高。這些較常出現的副作用包括腸胃道出血、結膜炎、以及轉胺酶或膽紅素升高。其他副作用出現的頻率則較少或一樣。

慢性期、干擾素無效者：532 位患者以 400 毫克的 imatinib 開始治療，這些患者主要來自三類族群－血液相未能緩解(29%)，基因染色體未能緩解(35%)，或對於干擾素無法忍受者(36%)。在這些患者之前曾接受過平均十四個月的干擾素治療，其劑量為≥25x10⁶ IU/週，且均屬於較末期之慢性期，距診斷出疾病的時間平均為 32 個月。此研究的主要效果評估為細胞遺傳學反應率(完全加上部份反應，骨髓中有 0-35%為費城染色體陽性)。

在此試驗中，65%的患者得到主要的細胞遺傳學反應，而獲得完全反應者為 53%的患者(表 4)，獲得完全血液反應的患者則高達 95%。

加速期：總計有 235 位加速期患者納入此研究。最初的 77 位患者以 400 毫克 imatinib 開始治療，後來試驗計畫書經評估，改以 600 毫克 imatinib 為起始劑量，來治療其他的 158 位患者。

其主要的效果評估為血液反應的比率，其根據為血液反應已無白血病的證據(例如：胚母細胞從骨髓及骨骼中清除，但未梢血液中則沒有完全恢復)，或已回復成慢性骨髓性白血病的慢性期。71.5%的患者確定有達到血液反應(表 4)；值得注意的是，27.7%的患者獲得主要的細胞遺傳學反應，達到完全反應者則為 20.4%。那些以 600 毫克 imatinib 治療的患者，目前無惡化存活期及整體存活期的估計中位數分別為 22.9 個月及 42.5 個月。在一項多變量異性分析中，接受 600 毫克 imatinib 患者在疾病進行時間上有改善，與血小板數目、血液胚母細胞以及血紅素≥10 公克/公升等因素無關。

骨髓性急性性轉化期(Blast crisis)：總計有 260 位急性轉化期(blast crisis)骨髓性白血病病患納入臨床試驗中。其中 95 位(37%)病患在進行此試驗中，曾在加速期或急性轉化期(blast crisis)接受化學治療(曾經治療組)；另外 165 位(63%)則未接受過治療(未曾治療組)。最初的 37 位病患以 400 毫克 imatinib 開始治療，後來因試驗計畫書修正，其他的 223 位病患則改以 600 毫克 imatinib 開始治療。

試驗的主要療效評估是受試者的血液反應率，包括完全血液反應、無白血病的證據或恢復至骨髓性白血病的慢性期；所採用的標準與之前的加速期試驗一樣。試驗結果顯示，31%的患者達到血液反應(未曾治療組 36%，曾經治療組 22%)。接受 600 毫克 imatinib 治療的效果亦比接受 400 毫克的好，分別是 33%及 16%(p=0.0220)。目前預估存活時間中間值，未曾治療組及曾經治療組分別是 7.7 個月及 4.7 個月。

表 6 Imatinib 臨床試驗中骨髓性白血病患者之反應

	0110 號試驗 第 37 個月的資料 慢性期 interferon 治療無效者(n =532)	0109 號試驗 第 40.5 個月的資料 加速期 (n=235)	0102 號試驗 第 38 個月的資料 骨髓性急性轉化期 (n=260)
病患%(CI95%)			
血液學反應 ¹	95%(92.3-96.3)	71%(65.3-77.2)	81%(25.2-36.8)
完全血液反應(CHR)	95%	42%	31%
無白血病的證據(NEL)	無數據	12%	5%
恢復為慢性期(RTC)	無數據	17%	18%
主要的細胞遺傳學反應 ²	65%(61.2-69.5)	28%(22.0-33.9)	15%(11.2-20.4)
完全	53%	20%	7%
部份	12%	7%	8%

¹血液學反應的標準(所有的反應必須於 4 週後確定)

CHR：0110 號試驗(白血球<10x10⁹/公升，血小板<450x10⁹/公升，血液中骨髓細胞加上後髓細胞<5%，血液中沒有母細胞及前骨髓細胞，嗜鹼性白血球<20%，與無骨髓外加重)。0102 號試驗及 0109 號試驗(絕對嗜中性白血球數目(ANC)≥1.5x10⁹/公升，血小板≥100x10⁹/公升，無血液胚母細胞，骨髓母細胞<5%，以及無骨髓外疾病)

NEL：與 CHR 的標準相同，但其絕對嗜中性白血球數目(ANC≥1x10⁹/公升，且血小板≥20x10⁹/公升(只限於 0102 及 0109 號試驗)

RTC：骨髓和周邊血液的胚母細胞<15%，骨髓和周邊血液的胚母細胞<30%，周邊血液的嗜鹼性白血球<20%；除了脾臟及肝臟外，無骨髓外疾病

BM=bone marrow 骨髓；PB=peripheral blood 周邊血液

²基因染色體反應的規範

主要的反應包括完美與部份的反應：完美的(0%(費城染色體中期)，部份的(1-35%)。

兒科病人：51 位初診斷、同時未接受治療之慢性期的慢性骨髓性白血病兒科病人已納入一項開放性、多中心、單一治療組之第 II 期臨床試驗中。在沒有以劑量限制毒性的情況下，這些病患以 Imatinib 340 毫克/平方公尺/天持續接受治療。經過 8 週治療後，Imatinib 治療達到完全血液學反應者佔 78%。此高比例之完全血液學反應率還伴隨著 65%的完全細胞遺傳學反應，與成人病患的結果相當，此外，在 81%呈現主要細胞遺傳學反應的病患中，有 16%達到部份細胞遺傳學反應。大多數達到完全細胞學遺傳學反應的病患是在第 3 到第 10 個月之間達到，其平均反應時間中位數為 5.6 個月(以 Kaplan-Meier 法估計)。第 I 期漸增劑量的試驗中包括慢性期 CML(人數=15)或處於急性轉化期或 Ph+急性白血病 CML(人數=16)總數為 31 位的兒科病人。此族群先前曾接受大量治療，其中 45%事先曾接受受 BMT 以及 68%事先曾接受多種物的化學治療。其中位數年齡為 14 歲(從 3 歲至 20 歲)。CML 的病人中，28%年齡介於 2-12 歲，以及 50%為介於 12-18 歲。Imatinib 的治療劑量分別為 260 毫克/平方公尺/天(人數=6)、340 毫克/平方公尺/天(人數=11)、440 毫克/平方公尺/天(人數=8)以及 570 毫克/平方公尺/天(人數=6)。13 位病人有可供應用之 CML 和細胞學資料，達到完全或部分的細胞遺傳學反應分別為 7 位(54%)和 4 位(31%)，其主要細胞遺傳學反應(MCyR)比例為 85%。

用於費城染色體陽性急性性淋巴性白血病(Ph+ALL)之臨床研究

總計約有 758 位初診斷或復發性/難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病患者被納入 10 項臨床試驗中，其中 9 項試驗無對照組，而 1 項試驗為隨機分配。

用於初診斷之費城染色體陽性急性性淋巴性白血病

在針對 55 歲以上之初診斷病患，比較 imatinib 治療組與化學療法之對照試驗(ADE10)中，發現單獨使用 imatinib 治療比治療有較高的完全血液學反應率(96.3%與 50%；p=0.0001)。對化學療法無反應或反應不佳之 11 名病患施以 imatinib 搶求療法時，結果有 9 人(81.8%)達到完全血液學反應。經過 2 週治療後，此臨床療效與接受 imatinib 的病患在其 Bcr-Abl 轉錄量比接受化學療法的病患降低較多有關(p=0.002)。於治療第 8 週時，對於接受 imatinib 治療與鞏固化療(consolidation chemotherapy)的所有病患，兩種治療組的 Bcr-Abl 轉錄量卻完全相同。如研究設計的基礎所預期，雖然對於達到完全分子反應以及維持微量疾病残留的病患，其緩解時間(p=0.01)與無惡化存活率(p=0.02)有較好的結果，但是就病人的緩解時間，無惡化存活率，或整體存活率方面並未發現任何差異。

如表 6 所示，在 211 位初診斷費城染色體陽性急性性淋巴性白血病患者所參與的 4 項無對照組之臨床試驗中(AAU02、ADE04、AJP01 和 AUS01)，其研究結果與上述結果一致。Imatinib 合併化療所產生之完全血液學反應率為 93%(158 位可評估病人)中有 147 位病人達到此反應)，主要細胞遺傳學反應率為 90%(21 位可評估病人)中有 19 位達到此反應)。完全分子反應率則為 48%(102 位可評估病人)中有 49 位達到此反應)。同樣的，由 49 位 55 歲以上、初診斷為費城染色體陽性急性性淋巴性白血病的病患所參與的 2 項無對照組之臨床試驗(AFR09 和 AIT04)中，imatinib 與類固醇併用，配合加上或未加上化學治療的狀況下，其整體病患之完全血液學反應率為 89%，在 39 位可評估病患之完全分子反應率為 26%。於 3 項研究(AJP01、AUS01 和 AFR09)結果，無惡化存活期(DFS)與整體存活期(OS)均持續超過一年，優於歷史對照組(DFS p<0.001；OS p<0.01)。

表 7 初診斷為 Ph+All 病患接受 imatinib 之療效

試驗	AAU02 Imatinib 和 CHT	ADE04 Imatinib 和 CHT	AJP01 Imatinib 和 CHT	AUS01 Imatinib 和 CHT	AFR09 Imatinib 和 CHT	AIT04 Imatinib 和類固醇	ADE10 ¹ Imatinib	CHT
	第 2 群體							
N(可評估 CHR 之病患數)	12	45	80	21	29	18	27	26
CHR(%)	58	95	96	95	72	100	96	50*
95% C.I.	28-85	85-99	89-99	76-100	53-87	82-100	81-100	30-70
歷史對照組之 CHR[CHT]			51 (p<0.0001)	61-94 (p<0.01)	29 (p=0.003)			
N(整體數)	24	47	80	20	30	19	28	27
1 年無惡化存活期(%)	NA	NA	61±6	87	60	-	54	47
無惡化存活期中位數(m)	-	-	-	-	-	15	-	-
1 年整體存活期(%)	61±13*	NA	76±5	-	68	-	54	47
2 年整體存活期(%)	-	-	-	75**	-	-	-	-
整體存活期中位數(m)	-	-	-	-	-	20	-	-
CHR=完全血液學反應 CHT=化學療法 m=月數 NA=無資料								
**p<0.01 *在加入後 **前 20 位初診斷與復發性/難治性病患								
¹ 所有病患，包括初診斷、發性病患與慢性骨髓性白血病急性轉化期的病患								

用於復發性/難治性費城染色體陽性急性性淋巴性白血病

當復發性/難治性費城染色體陽性急性性淋巴性白血病患者使用 imatinib 做為單一治療時，429 位中可評估反應之病患 有 66 位，其血液學反應率為 33%(完全血液學反應率為 12%)；主要細胞學遺傳反應率為 23%。

(註記：在這 429 位病患中有 353 位病患於擴展評估計畫(expanded access program)中接受治療但未收集主要反應資料。) 429 位復發性/難治性費城染色體陽性急性性淋巴性白血病病患從開始到惡化的時間中位數範圍為 1.9 到 3.1 個月，而 409 位可評估病患之整體存活期中位數範圍為 5 至 9 個月。在 14 位使用 Imatinib 合併導入化學療法的病患中，12 位可評估病患之完全血液學反應率為 92%，而 8 位可評估病之主要細胞遺傳學反應率為 100%。針對 4 位病患進行分子反應評估，其中 2 位有完全反應。因缺乏治癒性的療法，一群 146 位 55 歲以上復發性或難治性病患接受 imatinib 做為單一療法，進行個別分析。146 位病患中有 14 位病患每天以 600 毫克 imatinib 治療並可以評估其反應；其中有 5 位病患(35%)達到完全血液學反應，7 位病患(50%)達到主要細胞遺傳學反應。註記的是，有 4 位以較低劑量 imatinib(每天 400 毫克)進行治療之病患並沒有反應，代表 imatinib 使用劑量不足。在整個 146 位病患中，無惡化存活期的中位數範圍為 2.8 到 3.1 個月，整體存活期中位數範圍為 7.4 到 8.9 個月。

用於骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病的臨床試驗

一項開放性、多中心第 II 期臨床試驗(B2225)針對 Imatinib 於不同病患族群(患有與 Abl、Kit 或 PDGFR 蛋白質酪氨酸激酶相關且威脅生命之疾病)進行療效測試。共有 185 位病患參加此試驗，包含 7 位骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病病患、45 位血液學疾病病患及 40 位各種實體腫瘤(solid tumors)病患。這些病患每天以 400 毫克 Imatinib 進行治療，納入之病患年齡範圍介於 20 到 86 歲。另有 24 位年齡在 2 至 79 歲之骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病患者，散見於 12 份已發表之個案報告與一項臨床試驗中。除了 3 位病患接受較低劑量治療外，其餘病患則接受每天 400 毫克的 Imatinib 治療。在總共 31 位進行治療之骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病中，有 14 位(45%)達到完全血液學反應，9 位(29%)達到完全細胞遺傳學反應(39%，包含主要以部份反應之患者)。值得注意的是，導致 14 位可評估病人 PDGFR 基因的重組常與染色體 t(5q33 或 t4q12 有關之惡性腫瘤的轉移相關。這些病人都達到血液學反應(12 位達到完全反應)。14 位病患中有 11 位產生細胞遺傳學反應(9 位病患達到完全反應)。在 16 位沒有出現與 PDGFR 基因重組相關轉移之病患中，只有 2 位(13%)達到完全血液學反應，1 位(6%)說主要細胞遺傳學反應。另有一位於骨髓移植後出現 PDGFR 基因重組的病患，呈現分子反應。在 B2225 試驗中，7 位接受治療病患之治療時間中位數為 12.9 個月(範圍從 0.8 至 26.7 個月)，而在已發表文獻中，有反應病患之治療時間中位數範圍則在 1 週到 18 個月以上。結果如表 8 所示。

表 8 骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病的反應

	N (病患數)	完全血液學反應 (%)	細胞遺傳學反應 (%)
整體人數	31	45	39
與染色體 t5 相關	12	83	83
與染色體 t4 相關	2	100	50
其他/無轉移	16	13	6
分子復發	1	NE	NE
E：不可評估			

用於治療系統性肥大細胞增生症之臨床試驗

進行一項開放性、多中心第II 期臨床試驗(B2225 試驗) 來測試Imatinib 對於不同病患族群(患有與 Abl、Kit 或 PDGFR 蛋白質酪氨酸激酶相關且威脅生命之疾病) 之療效。此試驗共有185 位病患接受治療，包

括5 位系統性肥大細胞增生症病患、45 位血液學疾病病患、140 位各種實體腫瘤(solid tumors) 患者。系統性肥大細胞增生症患者以每天100 至400 毫克Imatinib 進行治療。這些病患的年齡範圍介於49 到74 歲。另有25 位年齡在26 到85 歲之系統性肥大細胞增生症患者，已於10 份發表之個案報告與個案系列中通報。這些病患亦接受每天100 至400 毫克之Imatinib 治療。在總共30 位就系統性肥大細胞增生症接受治療之病患中，有10 位(33%) 達到完全血液學反應，9 位(30%) 達到部份血液學反應(整體反應率為63%)。在已發表之報告及B2225 試驗的30 位接受治療的病患中，有21 位病患進行細胞遺傳學異常之評估。這21 位病患中，8 位有FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶。具有這類細胞遺傳學異常之病患大多為男性，且患有與系統性肥大細胞增生症相關之嗜伊紅性白血球增加症。有2 位病患顯示在近腋區(juxtamenbraneregion) 有Kit 突變(一為PheS22Cys，一為K509I)。16 位病患有未知或未偵測到之細胞遺傳學異常+4 位病患顯示有D816V 突變(其中一位反應者同時患有慢性骨髓性白血病與系統性肥大細胞增生症)。在審查的文獻中，大多數D816V c-Kit 突變之病患被認為無法以Imatinib 治療。在B2225 試驗中，5 位接受治療病患之治療時間中位數為13 個月(範圍從1.4 到22.3 個月)，而在已發表文獻中，有反應病患之治療時間中位數範圍則在 1 個月到 30 個月以上。結果如表 9 所示。

表 9 系統性肥大細胞增生症之反應

細胞遺傳學異常	病患數	完全血液學反應	部份血液學反應
FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶 (或 CHIC2 缺失)	8	8	0
近腋區突變	2	0	2
未知或未偵測到之細胞遺傳學異常	16	1	7
D816V 突變	4	1*	0
整體總數	30	10 (33%)	9 (30%)

* 病患同時患有慢性骨髓性白血病與系統性肥大細胞增生症

用於治療嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病之臨床試驗

一項開放性、多中心之第 II 期臨床試驗(B2225)針對 Imatinib 對於不同病患族群(患有與 Abl、Kit 或 PDGFR 蛋白質酪氨酸激酶相關且威脅生命之疾病)進行療效測試。此試驗之 185 位病患(包括 45 位血液學疾病病患與 140 位各種實體腫瘤患者)中，有 14 位嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病患者每天以 100 至 1000 毫克 Imatinib 治療。這些病患的年齡範介於 16 到 64 歲。另有 162 位年齡在 11 到 78 歲之嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病患者，已於 35 份發表之個案報告與個案系列中通報。這些病患則接受每天 75 至 800 毫克的 Imatinib 治療。在總共 176 位就嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病接受治療之病患中，有 107 位(61%)達到完全血液學反應，16 位(30%)達到部份血液學反應(整體反應率為 70%)。在已發表之報告及 B2225 試驗的 176 位接受治療的病患中，進行其中 117 位細胞遺傳學異常之評估。這 117 位病患中，61 位 FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶的陽性反應。所有具有 FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶的陽性反應的病患，均達到完全血液學反應。有 115 位病患具 FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶反應為陰性或未知，其中 62 位(54%)達到完全(n=46)或部份(n=16)血液學反應。結果如表 10 所示。

表 10 嗜伊紅性白血球增加症候群/慢性嗜伊紅性白血病之反應

細胞遺傳學異常	病患數	完全血液學反應	部份血液學反應
FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶反應陽性	61	61	0
FIPIL1-PDGFR-alpha 融合激酶反應陰性	56	12	9
未知之細胞遺傳學異常	59	34	7
整體總數	176	107(61%)	16(9%)

此外，試驗主持人在個案報告中提出，病患於病徵學及其他器官功能不全的異常方面出現改善。出現改善之器官系統包括心臟、神經、皮膚/ 皮下組織、呼吸/ 胸部/ 縱隔、肌肉骨骼/結締組織/血管以及腸胃道。

用於治療無法手術切除或轉移性胃腸道基質瘤的臨床試驗

有兩項針對無法手術切除或轉移性胃腸道基質瘤(GIST) 的開發性、隨機分配、多中心的第III 期臨床試驗(SWOG、EORTC)；這兩項試驗的設計極為相似，讓我們得以進行預先定義的安全性和療效合併分析。兩項試驗共納入1,640 位病人，經1:1 隨機分配分成兩組，分別持續接受口服400 毫克和800 毫克q.d. 的藥物直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。接受400 毫克的病患如果疾病惡化可以轉而接受800毫克Imatinib。這兩項試驗的設計是為了比較這兩個劑量組病患對藥物的反應率，無惡化存活期和整體存活期；參與病患的年齡中位數是60 歲(範圍從17 到94 歲；第25 到 75 百分位年齡從50 到 69 歲)；男性病患占所有納入病患的58%；所有病患均有CD117 陽性，無法手術切除和/ 或轉移性惡性胃腸道基質瘤(GIST) 的病理診斷。其中一項臨床試驗(EORTC) 的主要目標為評估無惡化存活期(PFS)，而次要目標則是評估整體存活期(OS)；另一項臨床試驗(SWOG) 的主要目標為評估整體存活期，次要目標則是評估無惡化存活期。這兩項臨床試驗所得到的數據合併後，進行計畫的OS 和PPS 分析，所得到的結果如表11 所示。

表11 第三期胃腸道基質瘤臨床試驗所得的整體存活期、無惡化存活期和腫瘤反應率

	Imatinib400 毫克 N=818	Imatinib 800 毫克 N=822	總合 N=1640
無惡化存活期(月)(50% 中位數)	18.9	23.2	21.0
[95% CI]	[17.4；21.2]	[20.8；24.9]	[19.4；22.5]
整體存活期(月)	49.0	48.7	48.8
[95% CI]	[45.3；60.0]	[45.3；51.6]	[46.3；51.6]
最佳整體腫瘤反應			
完全反應(CR)	43 (5.3%)	41 (5.0%)	84 (5.1%)
部份反應(PR)	377 (46.1%)	02 (48.9%)	4779 (47.5%)
尚未證實(NC)*	235 (28.7%)	224 (27.3%)	459 (28.0%)
疾病惡化	103 (12.6%)	78 (9.5%)	181 (11.0%)
失聯	60 (7.3%)	77 (9.4%)	137 (8.4%)

*NC 包含有反應(但未確定是何種反應)，無任何改變以及無疾病惡化的病患。

合併試驗的追蹤期中位數為37.5 個月(第25 到75 百分位為19 到46 個月)，和400 毫克治療組比較(18.9 個月[95% CI= 17.4-21.2]) (p=0.03)，800 毫克治療組的PFS 有統計上顯著的改善(23.2 個月[95% CI= 20.8-24.9])，但是這兩組的整體存活期並無明顯的差異；在第III 期試驗中，計算出1640 病患的整體無惡化存活期為21 個月[95% CI= 19.4-22.5]，而整體存活期則為48.8 個月[95% CI= 46.3-51.6]。約5.1%的病患無惡化確實達到完全反應，約47.5% 的病患有部分反應。病患對這兩種劑量的普遍耐受度良好，共有5.4% 的病患因為毒性問題退出試驗。針對病患因為病情惡化由每天400 毫克治療組轉到每天800 毫克治療組(n=347)，在交叉後暴露於Imatinib的時間中位數為3.4 個月、平均為7.7 個月，整體存活期則是14.3 個月[95% CI= 12.2-16.7]。這些病患中有19.3% 在48 個月時仍存活。一個開放性、隨機的跨國性Phase II 臨床試驗，以無法開刀或已經轉移的惡性胃腸道基質瘤(GIST) 患者為試驗對象來評估imatinib 的療效，共147 位患者，分別接受400 毫克或600 毫克Imatinib 治療，口服投予一天一次長達36 個月。患者平均年齡18 到 83 歲，惡性胃腸道基質瘤的病理診斷皆為Kit 陽性，且都是無法開刀切除或是已經轉移。主要療效的評估是以目標反應率，病患至少有一處腫瘤的大小是可以測量的，治療反應以Southwestern Oncology Group (SWOG) 的標準加以判定。於此試驗中，83% 的病患達到完全反應、部份反應或疾病穩定。結果如表12 所示。

表 12 STIB2222 試驗(胃腸道基質瘤)之最佳腫瘤反應

	所有劑量 (n=147) 400 毫克 n=73 600 毫克 n=74
最佳反應	n(%)
完全反應	1(0.7)
部份反應	98(66.7)
病情穩定	23(15.6)
病情惡化	18(12.2)
不可評估	5(3.4)
未知	2(1.4)

兩組接受不同治療劑量病人間的反應率並無差別。期中分析時，病情穩定的病人在經過較長期的治療(追蹤期中位數為 31 個月)後，達到部份反應的病人數目相當顯著。達到反應的時間中位數為 13 週(95%CI= 12-23)。對於具有反應的病患，其治療失敗的時間中位數為 122 週(95%CI=106-147)；而對於試驗族群整體，治療失敗的時間中位數為 84 週(95%CI=71-109)。目前尚未達到整體存活率之中位數；經過 36 個月的追蹤，Kaplan-Meier 之估計存活率為 68%(圖 3)。此外，病情穩定病人和產生部份反應病人的存活率有無差異(圖 4)。

圖 3 自試驗開始之 Kaplan-Meier 整體存活率估計值(以治療組分類)

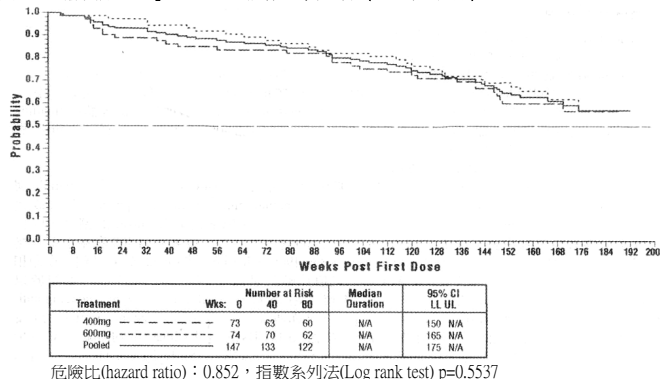
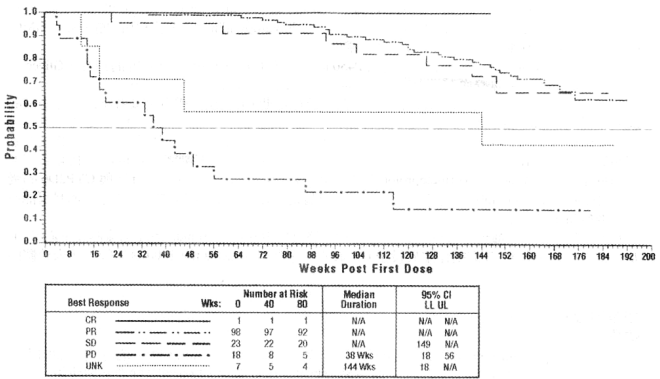


圖 4 自試驗開始之 Kaplan-Meier 總體存活率估計值(以最佳反應分類)



胃腸道基質瘤輔助治療的臨床試驗

一項多中心、雙盲、長期、以安慰劑為對照組的III期臨床試驗(Z9001)，是以Imatinib 作為輔助治療進行研究，共有773 位病患參加。病患年齡介於18 到91 歲，納入的病患具有原發性胃腸道基質瘤的組織學診斷，經免疫化學法分析證實會表現KIT 蛋白質，且腫瘤最長處≥ 3 公分，參加此試驗前14 到70 天內已經完整接受初步原發性胃腸道基質瘤切除術；切除後，病患被隨機分配到兩個試驗組的其中之一：接受每天400 毫克Imatinib 為期一年，或是對應之安慰劑為期一年。本試驗的主要試驗終點為無復發存活期(RFS)，定義為從隨機分配當天起到病患復發或因任何原因死亡為止的時間。Imatinib 治療組的RFS 顯著較長，約75% 的病患在38 個月時無復發，安慰劑對照組則是20 個月(95% CI分別為[30- 無法估計]；[14- 無法估計])；(危險比=0.398 [0.259-0.610], p<0.0001)。試驗後一年，Imatinib治療組(97.7%) 相較於對照組(82.3%) 有顯著較佳的整體無復發存活期(p<0.0001)；也就是說，與安慰劑相較，Imatinib 可以降低復發風險達約89% (危險比= 0.113 [0.049-0.264])。第二個開放性第三期臨床試驗(SSG XVIII/AIO)，比較胃腸道基質瘤患者手術後接受每天一次400 毫克Imatinib 治療12 個月及36 個月的治療結果且病患具有下列任一條件：腫瘤直徑大於5 公分且有絲分裂數(mitotic count) 大於5/50 HPF；或腫瘤破裂進入腹膜腔(peritoneal cavity)。共有397 位患者同意並隨機分配進入試驗(治療12 個月有199 位患者；治療36 個月有198 位患者)，中位年齡為61 歲(範圍22 歲至84 歲)。後續追蹤的中位時間為54 個月(自隨機分配至資料截止)，其中第一位患者從進入隨機分配至資料截止為83 個月。本試驗的主要試驗終點為無復發存活期(RFS)，定義為從隨機分配當天起到患者復發或因任何原因死亡為止的時間。以Imatinib 治療36 個月的無復發存活期顯著較長於治療12 個月(整體危險比=0.46 [0.32, 0.65], p<0.0001(表13, 圖5)。治療12 個月及36 個月的無復發存活期事件分別為84 (42%) 及50 (25%)。此外，治療36 個月的整體存活期顯著長於12 個月(危險比=0.45 [0.22, 0.89], p=0.0187) (表13, 圖6)。在12 個月及36 個月治療組的死亡案例分別為25 及12。

表 13 以Imatinib 治療12 個月及36 個月的結果 (SSGXVIII/AIO Trial)

	12 個月治療組 %(CI)	36 個月治療組 %(CI)
無復發存活期		
12 個月	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 個月	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)
36 個月	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 個月	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 個月	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
整體存活率		
36 個月	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 個月	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 個月	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

圖5 自試驗開始之Kaplan-Meier 主要試驗終點- 無復發存活率(以治療組分類)

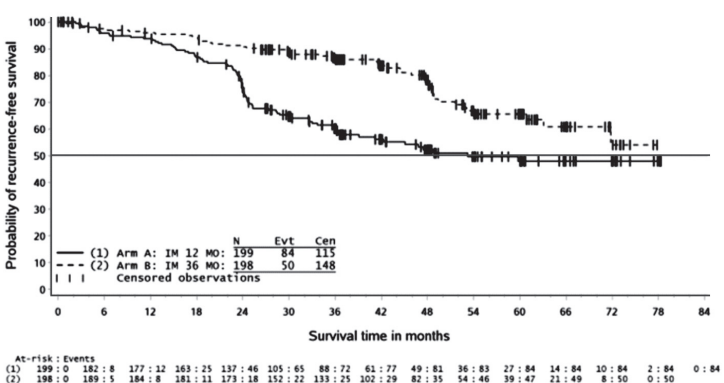
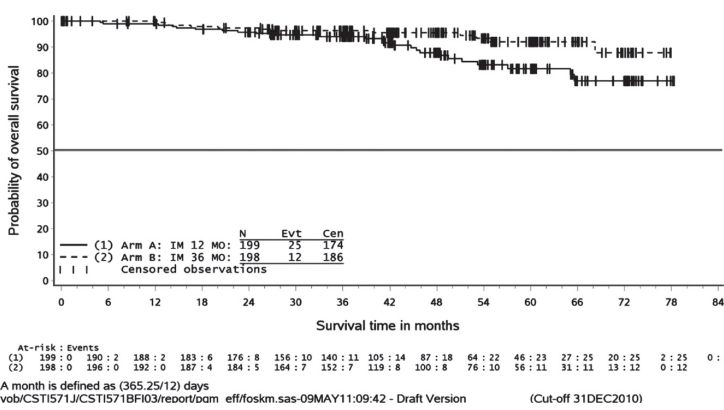


圖6 自試驗開始之Kaplan-Meier 整體存活率估計值(以治療組分類)



用於隆突性皮膚纖維肉瘤之臨床試驗

一項開放性、多中心之第 II 期臨床試驗(B2225)針對 Imatinib 於不同病患族群(患有與 Abl、Kit 或 PDGFR 蛋白質酪氨酸激酶相關且威脅生命之疾病)進行療效測試。此試驗共納入 185 位病患[包括 45 位血液學疾病患者，140 位各種實體腫瘤(solid tumors)病患]，其中 12 位為隆突性皮膚纖維肉瘤病患。在實體腫瘤病患中，主要之療效指標乃是基於其客觀反應率。實體腫瘤病患每天施以 800 毫克 Imatinib 治療。隆突性皮膚纖維肉瘤之病患年齡範圍介於 23 到 75 歲。納入之隆突性皮膚纖維肉瘤病患是屬於轉移性病患或切除手術後之局部復發性病患，在試驗開始時即認定未來不會接受切除手術，另有 6 位年齡在 18 個月到 49 歲之接受 Imatinib 治療隆突性皮膚纖維肉瘤患者，已於 5 份發表之個案報告中通報。接受隆突性皮膚纖維肉瘤治療的總族群為 18 位病患，其中 8 位有轉移的狀況。在已發表文獻中，所通報之成年病患是以每天 400 毫克(4 個案例)或 800 毫克(1 個案例)的 Imatinib 進行治療。兒科病人則於開始時以 400 毫克/平方公尺治療，而後增加到 520 毫克/平方公尺/天。治療反應如表 13 所示。

表 13 18 位隆突性皮膚纖維肉瘤病患以 imatinib 治療之反應率

腫瘤反應	病患數	%
完全反應	7	39
部份反應*	8	44
總數	15	83

* 5 位病患藉由手術使疾病消失(無疾病)

18 位病患中的 12 位，有些達到完全反應(7 位)，有些則達到部份反應後再藉由手術使疾病消失(5 位病患，包括一名兒童)；總完全反應率為 67%。另有 3 位病患達到部份反應，使總體反應率達到 83%。在 8 位有轉移之病患中，5 位有反應(62%)，而其中的 3 位為完全反應(37%)。

在 B2225 試驗中，治療時間中位數為 6.2 個月(時間最長為 24.3 個月)；而在已發表文獻中，治療時間中位數範圍則在 4 週到 20 個月以上。

用來治療肝功能不全之臨床試驗

於一項針對不同程度肝功能不全病患(輕度、中度及重度，詳見表 11 之肝功能分級)的試驗中，和肝功能正常的受試者比較之下，肝功能不全患者的 imatinib 平均濃度(使用劑量正常化 AUC)並未相對增加。於此研究中，每日投予 500 毫克 Imatinib 治療輕度肝功能不全患者仍是安全的，每日投予 300 毫克於其他程度之肝功能不全患者仍是安全的。雖然只投予每日 300 毫克於中度至重度肝功能不全患者，藥物動力學分析指出使用 400 毫克的劑量仍視為安全(詳見「用法用量」、「警語及注意事項」和「副作用」以及「藥物動力學」章節)。

表 14 肝功能分級

肝功能不全	肝功能試驗
輕度	總膽紅素：=1.5ULN SGOT：>ULN(可能是正常值或當總膽紅素>ULN，SGOT<ULN)
中度	總膽紅素：>1.5-3.0ULN SGOT：任何值
重度	總膽紅素：>3-10ULN SGOT：任何值

ULN=正常值上限 SGOT =血清麩胺酸苯酮酸轉胺酶(serum glutamic oxaloacetic transferase)

用來治療腎功能不全之臨床試驗

於一項針對不同程度腎功能不全病患(輕度、中度及重度，詳見表 12 之腎功能分級)的試驗中，腎功能不全患者的平均 imatinib 濃度(使用劑量正常化之 AUC)較腎功能正常的受試者增加了 1.5 至 2 倍，並伴隨著 α-酸糖蛋白(AGP，一種與 imatinib 強力結合之蛋白質)血漿濃度的升高。並沒有發現 Imatinib 的濃度與腎功能不全之程度有相關性。研究中發現，每日使用 800 毫克治療輕度腎功能不全患者是安全的，每日投予 600 毫克於中度腎功能不全患者是安全的。由於納入試驗之病患數有限，故並未測試 800 毫克之劑量於中度腎功能不全患者。同樣地，僅納入 2 位重度腎功能不全患者使用低劑量(100 毫克)治療，並未對其進行較高劑量的測試。沒有正在接受血液透析的病患納入試驗中。根據文獻，接受血液透析之末期腎臟病病患對於每天使用 400 毫克的 Imatinib 劑量耐受性良好。PK 結果顯示，此類病患之 imatinib 及其代謝物 CGP74588 之血漿濃度落入正常腎功能病患的範圍內。透析並不會干擾 imatinib 之血漿動力學。由於腎臟僅代表少量的 imatinib 排泄途徑，故重度腎功能不全以及接受透析之病患可使用 400 毫克做為治療之起始劑量。然而，對於這些病人仍建議必須小心使用。若產生病患無去忍受的毒性時，可調降劑量；或於療效不佳時，可增加劑量(詳見「用法及用量」、「警語及注意事項」與「藥物動力學」)。

表 15 腎功能分級

腎功能不全	腎功能測試
輕度	CrCL=40-59 mL/min
中度	CrCL=20-39 mL/min
重度	CrCL=<20 mL/min

CrCL=肌酸酐清除率(Creatinine Clearance)

【藥物動力學】(依文獻記載)

Imatinib 藥物動力學

Imatinib 劑量從 25 至 1000 毫克的藥物動力學均曾被評估過。在用藥第一天及第七天或第二十八天，分析血漿藥物動力學的數據，因為在這個時候已達到恆定狀態的藥物濃度。

吸收

Imatinib 的平均絕對生體可用率為 98%，血漿中 imatinib 曲線下面積的變異係數介於 40-60%之間。當與高脂肪食物同時使用時，imatinib 的吸收率較空腹時稍許地減少(血中最高濃度降低 11%，到達最高血中濃度的時間則延長為 1.5 小時)；其曲線下面積稍微地減少 7.4%。

分佈

根據體外試驗，如在臨床上使用的 imatinib 濃度下，其與血漿蛋白質的結合能力大約是 95%，大部份是與白蛋白及 alpha-acid-醣蛋白結合，另外少許與脂蛋白結合。

代謝

在人體內，imatinib 主要的循環代謝物為 N-demethylated piperazine 衍生物(CGP 71588)，其在體外測得的效力與原藥類似，此代謝產物的血漿曲線下面積只有 imatinib 的 16%。N-demethylated 代謝物和血漿蛋白結合與原藥類似。

排泄

根據口服 ¹⁴C 標記 imatinib 後，大約有 81%的 imatinib 於 7 天之內排泄於糞便(劑量的 68%)及尿液(劑量的 13%)中，大約 25%的劑量以未改變之原型排泄出體外(5%於尿液中，20%於糞便中)，其餘則以代謝物的方式排除。

血漿藥物動力學

健康自願者口服 imatinib 後，其半衰期約為 18 小時，故建議每天口服一次即可。平均線下面積與前量增加呈線性的關係，且與 25-1000 毫克劑量呈等比例的關係。重複給予 imatinib 時，並不會改變其動力學，而在恆定狀態時，其累積量為 1.5-2.5 倍。

群體藥物動力學

根據群體藥物動力學的分析，年齡與 imatinib 分佈體積的關係很小(65 歲以上的患者增加 12%)，在臨床上下具意義。體重 50 公斤的患者，其 imatinib 的廓清率約為 8.5 公升/小時，但對於體重 100 公斤的患者，其廓清率則增加為 11.8 公升/小時，這樣的改變程度並不代表劑量須按體重來調整。性別不會影響 imatinib 的動力學。

在第 III 期試驗之初診斷 CML 病人的進一步族群藥物動力學分析顯示共變量(covariates)和共同投藥對清除率和體積的影響不大，因此，並不需進行劑量之調整。

兒童體內的藥物動力學

和成人體內相似，在第 I 期和第 II 期試驗中兒童口服 imatinib 之後均可迅速被吸收。兒童口服 260 和 340 毫克/平方公尺分別可達到成人 400 毫克和 600 毫克劑量的效果。重複每日一次的劑量之後，比較其 AUC(0-24)於第 8 天和第 1 天在 340 毫克/平方公尺劑量濃度顯示其藥物之累積為 1.7 倍。

器官功能不全

Imatinib 及其代謝物只有少量經由腎臟排泄。與正常腎功能者相比，輕度與中度腎功能不全之病患其血漿濃度較高。此增加量大約為 1.5 至 2 倍，並伴隨著 1.5 倍 AGP(imatinib 與此蛋白強力結合)的血漿濃度升高。由於腎臟僅代表少量的 imatinib 排泄途徑，故腎功能不全之病患與正常腎功能者可能有類似的 imatinib 游離藥物清除率。(詳見「用法及用量」、「警語及注意事項」與「藥物動力學」章節)。雖然藥物動力學分析結果顯示個體間有相當大的差異性，與肝功能正常者比較，肝功能不全患者的平均 imatinib 濃度並未見增加(詳見「用法及用量」，「警語及注意事項」，「藥效學」和「藥物動力學」章節)。

【臨床前安全性資料】(依文獻記載)

有關評估 imatinib 的研究包括安全性藥理學、重複劑量的毒性、基因毒性及生殖方面的毒性。與 imatinib 相關的藥理作用之標的器官包括骨髓、周邊血液、淋巴組織、性腺及腸胃道；其他標的器官還包括肝臟及腎臟。

Imatinib 對老鼠具有胚胎毒性及致畸胎性。

在大鼠的 2 年致癌性試驗中，投予 15, 30 和 60 毫克/公斤/天的劑量，發現雄鼠於 60 毫克/公斤/天的劑量及雌鼠於 30 毫克/公斤/天的劑量下，壽命減少，且具統計上意義。於死亡老鼠的組織病理檢查發現，兩性均有心肌病變。雌鼠有慢性進行性腎病變，主要死因為包皮腺乳頭狀瘤。發生腫瘤病變的標的器官為腎臟，膀胱，尿道，包皮及陰蒂腺體，小腸，副甲狀腺，腎上腺，非腺體胃。對發生腫瘤的各標的器官，未觀察到病變的劑量(no observed effect levels, NOEL)如下：腎臟，膀胱，尿道，小腸，副甲狀腺，腎上腺及非腺體胃為 30 毫克/公斤/天，包皮及陰蒂腺體為 15 毫克/公斤/天。

引發包皮陰蒂腺體乳頭狀瘤/癌的劑量為 30 及 60 毫克/公斤/天，約相當於人體每日投予 400 毫克或 800 毫克劑量(依據曲線下面積計算)的 0.5 至 4 倍或 0.4 至 3 倍，兒童每日投予 340 毫克/平方公尺劑量(依據曲線下面積計算)的 0.4 至 3 倍。發生腎臟腺瘤/癌，膀胱及尿道乳頭腺瘤，小腸癌，副甲狀腺癌，良性及惡性腎上腺髓質瘤及非腺性胃癌的劑量為 60 毫克/公斤/天。

大鼠的致癌性試驗結果和人體的相關性尚未知。分析臨床試驗的安全性資料及自動提報的不良反應報告，並無證據顯示以 imatinib 治療的病患，整體惡性腫瘤的發生率較一般大眾高。在較早期的前臨床試驗中未發現的非腫瘤病變的器官有心血管系統，胰臟，內分泌腺及牙齒。最重要的病變包括心臟肥大及擴張，造成有些動物的心臟功能不全。

【配伍禁忌】

無資料

【包裝】

2~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

【貯存】

勿貯存於超過 30°C 的溫度中，防潮，並須貯存於原來的包裝中。超過盒外標示的有效期限，請勿使用。

【使用指示】

注意：本藥品應置於兒童無法觸及之處。

賦形劑：

Ludipress
Crospovidone XL
Adsolider 101
Magnesium stearate
HPMC 6 cps (Pharmacoat)
Triethyl citrate
Talc micronized
Sicopharm yellow 10
Sicopharm red 30
Alcohol (不殘留於最終產品)
Water purified(不殘留於最終產品)



中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 ©