

昕维®

核准日期：2013 年 06 月 26 日

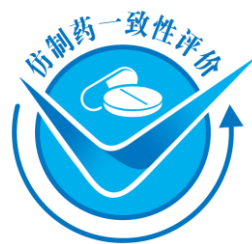
修改日期：2015 年 11 月 30 日

2017 年 03 月 16 日

2017 年 12 月 13 日

2018 年 05 月 31 日

2020 年 11 月 05 日



甲磺酸伊马替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甲磺酸伊马替尼片

英文名称：Imatinib Mesylate Tablets

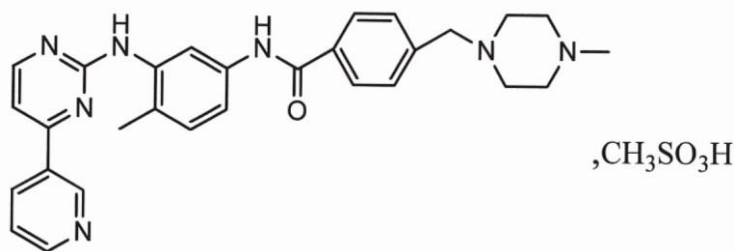
汉语拼音：Jiahuangsuan Yimatini Pian

【成份】

本品主要成份为甲磺酸伊马替尼。

化学名称：4-[（4-甲基-1-哌嗪基）甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-（3-吡啶基）-2-嘧啶基]氨基]苯基]-苯甲酰胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式: $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4SO_3$

分子量: 589.71

【性 状】

本品为深黄色至棕黄色双凸的薄膜衣片。

【适 应 症】

- 用于治疗费城染色体阳性的慢性髓性白血病(Ph+CML)的慢性期、加速期或急变期;
- 用于治疗不能切除和/或发生转移的恶性胃肠道间质瘤(GIST)的成人患者;
- 用于治疗复发难治的费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)的成人患者;
- 联合化疗治疗新诊断的费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)的儿童患者;

用于以下适应症的安全有效性信息主要来自国外研究资料, 中国人群数据有限:

- 用于治疗嗜酸性粒细胞增多综合症(HES)和/或慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)伴有 FIP1L1-PDGFR α 融合激酶的成年患者。
- 用于治疗骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病(MDS/MPD)伴有血小板衍生生长因子受体(PDGFR)基因重排的成年患者。
- 用于治疗侵袭性系统性肥大细胞增生症(ASM), 无 D816Vc-Kit 基因突变或未知 c-Kit 基因突变的成人患者。
- 用于治疗不能切除, 复发的或发生转移的隆突性皮肤纤维肉瘤(DFSP)。
- 用于 Kit (CD117) 阳性 GIST 手术切除后具有明显复发风险的成人患者的辅助治疗。极低及低复发风险的患者不应该接受该辅助治疗。

【规 格】

0.1g(按 $C_{29}H_{31}N_7O$ 计)。

【用法用量】

治疗应由对恶性肿瘤患者有治疗经验的医师进行。

甲磺酸伊马替尼应在进餐时服用, 并饮一大杯水, 以使胃肠道紊乱的风险降到最小。

通常成人每日一次, 每次 400mg 或 600mg, 以及日服用量 800mg 即 400mg 剂量每天 2 次(在早上及晚上)。儿童和青少年每日一次或分两次服用(早晨和晚上)。

不能吞咽药片的患者(包括儿童), 可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中 (100mg 片约用 50ml, 400mg 约用 200ml)。应搅拌混悬液, 一旦药片崩解完全应立即服用。

只要患者持续受益，本品治疗应持续进行。

Ph+CML 患者的治疗剂量

成人

对慢性期患者甲磺酸伊马替尼的推荐剂量为 400mg/日，急变期和加速期患者为 600mg/日。

对于 WBC>50000/ μ l 的 CML 患者的一线治疗，治疗经验仅限于曾接受过羟基脲治疗的患者。该治疗开始可能需要加上甲磺酸伊马替尼治疗。

没有严重药物不良反应且如果血象许可，在下列情况下剂量可考虑从 400mg/日增加到 600mg/日，或从 600mg/日增加到 800mg/日：任何时间出现了疾病进展、治疗至少 3 个月后未能获得满意的血液学反应，治疗 12 个月未获得任何细胞遗传学反应，已取得的血液学和/或细胞遗传学反应重新消失。

3 岁以上儿童及青少年

目前国内外儿童使用本品的临床数据有限、需严密监测儿童患者的疗效和安全性，必要时及时调整剂量。

本品用于 3 岁以上儿童及青少年的安全有效性信息主要来自国外临床研究数据。

依据成人的剂量，推荐日剂量为：慢性期加速期和急变期 $340\text{mg}/\text{m}^2$ （总剂量不超过 600mg/日）制订儿童患者的每日推荐剂量，计算所得剂量一般应上下调整至整百毫克，12 岁以下儿童的剂量一般应上下调整至整五十毫克。

尚无 3 岁以下儿童治疗的经验。

Ph+ALL 患者的治疗剂量

成人患者的推荐剂量为 600mg/日。

儿童患者的推荐剂量为每日 $340\text{mg}/\text{m}^2$ （总剂量不超过 600mg/日）。

GIST 患者的治疗剂量

对不能切除和 / 或转移的恶性 GIST 患者，甲磺酸伊马替尼的推荐剂量为 400mg/日。

在治疗后未能获得满意的反应，如果没有严重的药物不良反应，剂量可考虑从 400mg/日增加到 600mg/日或 800mg/日。对于 GIST 患者，甲磺酸伊马替尼应持续治疗，除非病情进展。

对于 GIST 完全切除术后成人患者辅助治疗的推荐剂量为 400mg/日。临床研究中伊马替尼用药时间为 3 年。建议治疗的持续时间至少为 36 个月。伊马替尼辅助治疗的最佳持续时间

尚不清楚。

HES/CEL 患者的用药剂量

本品用于 HES/CEL 治疗推荐剂量主要依据国外研究报道剂量。

对于证明存在 FIP1L1-PDGFR- α 融合激酶的 HES/CEL，推荐起始剂量为 100mg/日。如果治疗后经适当检测证实未获得足够缓解，且无不良反应发生，可以考虑将 100mg/日剂量增至 400mg/日。

ASM 患者的用药剂量

本品用于 ASM 治疗推荐剂量主要依据国外研究报道剂量。

无 D816Vc-Kit 突变的 ASM 成人患者甲磺酸伊马替尼治疗推荐剂量是 400mg/日。如果 ASM 患者的 c-Kit 突变情况未知或无法测得，当使用其它疗法不能获得满意缓解时，应考虑给予甲磺酸伊马替尼 400mg/日进行治疗。

伴有嗜酸性粒细胞增多(一种与 FIP1L1-PDGFR- α 融合激酶有关的克隆性血液系统疾病)的 ASM 患者，甲磺酸伊马替尼推荐起始剂量为 100mg/日。如果治疗后经适当检测证实未获得足够缓解，且无不良反应发生，可以考虑将 100mg 剂量增至 400mg。

MDS/MPD 患者的用药剂量

本品用于 MDS/MPD 治疗推荐剂量主要依据国外研究报道剂量。

成人高嗜酸性粒细胞综合征和 PDGFR- α 或- β 基因重排的非典型 MDS/MPD 患者推荐的甲磺酸伊马替尼用药剂量为 400mg/日。

DFSP 患者的治疗剂量

本品用于 DFSP 治疗推荐剂量主要依据国外研究报道剂量。

成人 DFSP 患者甲磺酸伊马替尼治疗的推荐剂量是 400mg/日。需要时剂量可升至每日 800mg。

出现不良反应后剂量的调整

如果接受甲磺酸伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应(如严重体液潴留)，应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。

严重肝脏毒性时剂量的调整

如胆红素升高>正常范围上限 3 倍或转氨酶升高>正常范围上限 5 倍，宜停止服用甲磺酸伊马替尼，直到上述指标分别降到正常范围上限的 1.5 或 2.5 倍以下。

以后，甲磺酸伊马替尼治疗可以减量后继续服用。成人每日剂量应该从 400mg 减少到

300mg，或从 600mg 减少到 400mg 或从 800mg 减少至 600mg；儿童和青少年从 260mg/m² 减少到 200mg/m² 或从 340mg/m² 减少到 260mg/m²。

中性粒细胞减少或血小板减少时剂量的调整

Ph+CML 加速期或急变期，Ph+ALL(起始剂量 600mg/日，或儿童和青少年 340mg/m²/日)：如果出现严重中性粒细胞和血小板减少(中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $<10 \times 10^9/L$)，应确定是否血细胞减少症与白血病有关(抽取骨髓或活检)。如果血细胞减少症不是由白血病引起的，建议剂量减少到 400mg/日或儿童和青少年 260mg/m²/日。如果血细胞减少持续 2 周，则进一步减少剂量至 300mg/日或儿童和青少年 200mg/m²/日，如血细胞减少持续 4 周，应停药，直到中性粒细胞 $\geq 1 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 。再用时剂量为 300mg/日；或儿童和青少年 200mg/m²/日。

CML 慢性期及 GIST 患者(起始剂量 400mg/日或儿童和青少年 260mg/m²/日)：当中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 时应停药，在中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ 时才应该恢复用药，治疗可恢复为剂量 400mg/日或儿童和青少年 260mg/m²/日。如果再次出现危急数值(中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$)，治疗中断后的重新治疗剂量减至 300mg/日或儿童和青少年 200mg/m²/日。

HES/CEL（起始剂量为 100mg/日）：

当中性粒细胞 ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 时应停药，在中性粒细胞 ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ 时才应该恢复用药。可以重新用之前的剂量(即发生严重不良事件之前的剂量)开始给药。

ASM（起始剂量 100mg/日）：

当中性粒细胞 ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 时应停药，在中性粒细胞 ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ 时才应该恢复用药。可以重新用之前的剂量（即发生严重不良事件之前的剂量）开始给药。

HES/CEL、ASM、MDS/MPD（起始剂量为 400mg/日）：

当中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 时应停药，在中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ 时才应该恢复用药，重新治疗剂量 400mg/日。如果再次出现危急数值（当中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $<50 \times 10^9/L$ ），重新治疗剂量应减少至 300mg。

DFSP(剂量 800mg/日)

当中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $<50 \times 10^9/L$ 时应停药，在中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$

和血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ 时才应该恢复用药，重新治疗剂量 600mg/日。如果再次出现危急数值（当中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ），重新治疗剂量应减少至 400mg。

肝功能损害患者的剂量

轻、中度肝功能损害者推荐使用最小剂量 400mg/天。目前尚无严重肝功能损害患者（胆红素 $>$ 正常范围的 3 倍）使用剂量为 400mg/天的数据资料。这些患者应在认真权衡风险评估后，再使用本品。

肾功能衰竭患者的剂量

伊马替尼的肾清除可以忽略。由于这个原因，预计对肾功能损害患者的全身清除率没有减少。然而，对严重肾功能损害的患者仍需特别注意。

老年患者的剂量

对老年患者没有特别的调整剂量。

【不良反应】

安全性总结

伊马替尼在人体临床使用中的总体安全性特征通过伊马替尼超过 12 年的使用经验进行了总结描述。在临床开发中，大多数患者在治疗的某一时间点会发生不良事件。最常报告的不良事件($>10\%$)为中性粒细胞减少，血小板减少，贫血，头痛，消化不良，水肿，体重增加，恶心，呕吐，肌肉痉挛，肌肉骨骼痛，腹泻，皮疹，疲劳和腹痛。这些事件的严重程度均为轻度至中度，且只有 2%~5%的患者因发生药物相关性不良事件导致治疗永久性终止。

在 Ph+白血病和实体肿瘤患者间的安全性差异是在 Ph+白血病患者中发生骨髓抑制以及在 GIST 患者中发生胃肠道（GI）不良事件和肿瘤内出血的发病率和严重程度较高，并且很可能是由于疾病相关的因素造成的。骨髓抑制，GI 不良事件，水肿和皮疹是这两个患者群所常见的。其他 GI 情况，如胃肠道的梗阻、穿孔和溃疡，似乎多为适应症特异性不良反应。在暴露于伊马替尼后观察到的并且可能与使用本品有因果关系的其它突出不良事件，包括肝毒性，急性肾功能衰竭，低磷血症，严重的呼吸系统不良反应，肿瘤溶解综合征和儿童发育迟缓。

根据这些不良事件的严重程度，可能需要调整剂量。根据药品不良反应，在极少数情况下将必须停止用药。

不良反应按发生率降序排列，采用下述规定定义：十分常见($\geq 1/10$)；常见($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)；偶见($\geq 1/1000$ ， $< 1/100$)；罕见($\geq 1/10,000$ ， $< 1/1000$)；十分罕见($< 1/10,000$)，包括

个案报告。以下不良反应为 CML 和 GIST 临床研究中的发生率。

全身性异常

十分常见：体液潴留、水肿(56%)、疲劳(15%)

常见：乏力、发热、畏寒、全身水肿、寒战

偶见：胸痛、不适

传染和感染

偶见：败血症、肺炎¹、单纯疱疹、带状疱疹、上呼吸道感染、胃肠炎、鼻咽炎、鼻窦炎、蜂窝组织炎、流感、泌尿系统感染

罕见：真菌感染

血液与淋巴系统异常

十分常见：中性粒细胞减少(14%)、血小板减少(14%)和贫血(11%)

常见：全血细胞减少、发热性中性粒细胞减少

偶见：血小板增多、淋巴细胞减少、骨髓抑制、嗜酸性粒细胞增多、淋巴结病

罕见：溶血性贫血

代谢和营养失衡

常见：食欲不振

偶见：脱水、高尿酸血症、低钾血症、食欲增加、食欲降低、痛风、低磷酸盐血症、高钙血症、高血糖症、低钠血症

罕见：高钾血症、低镁血症

精神异常

常见：失眠

偶见：抑郁、焦虑、性欲降低

罕见：意识模糊

神经系统异常

十分常见：头痛²(11%)

常见：头晕、味觉障碍、感觉异常、感觉减退

偶见：脑出血、晕厥、周围神经病变、嗜睡、偏头痛、记忆损害、坐骨神经痛、不宁腿综合征、震颤

罕见：颅内压增高、惊厥、视神经炎

眼部异常

常见：眼睑水肿、结膜炎、流泪增多、视力模糊、结膜出血、眼干

偶见：眼刺激症状、眼痛、眼眶水肿、巩膜出血、视网膜出血、眼睑炎、黄斑水肿

罕见：视神经乳头水肿、青光眼、白内障

耳和迷路异常

偶见：眩晕、耳鸣、听力丧失

心脏异常

偶见：心悸、充血性心力衰竭³、肺水肿、心动过速

罕见：心律失常、房颤、心跳骤停、心肌梗死、心绞痛、心包积液

血管异常

常见：潮红⁴、出血⁴

偶见：血肿、高血压、硬脑膜下血肿、低血压、四肢发冷、雷诺氏现象

呼吸道、胸和纵隔异常

常见：鼻衄、呼吸困难、咳嗽

偶见：胸腔积液⁵、咽喉痛、咽炎

罕见：胸膜痛、肺纤维化、肺动脉高压、肺出血

消化系统异常

十分常见：恶心(51%)、呕吐(25%)、腹泻(25%)、消化不良(13%)、腹痛⁶(14%)

常见：腹胀、胀气、便秘、胃食道返流、口干、胃炎

偶见：口腔炎、口腔溃疡、胃肠道出血⁷、黑便、腹水、胃溃疡、嗝气、食管炎、呕血、唇炎、吞咽困难、胰腺炎

罕见：结肠炎、肠梗阻、炎性肠病

肝胆系统异常

常见：肝酶升高

偶见：黄疸、肝炎、高胆红素血症

罕见：肝衰竭⁹、肝坏死⁹

皮肤和皮下组织异常

十分常见：眶周浮肿(32%)、皮炎/湿疹/皮疹(26%)

常见：颜面浮肿、瘙痒、红斑、皮肤干燥、脱发、盗汗、光过敏反应

偶 见：脓疱疹、瘀斑、挫伤、多汗、荨麻疹、指甲断裂、紫癜、皮肤色素沉着过多、皮肤色素沉着过少、牛皮癣、剥脱性皮炎、大疱疹、易瘀伤、毛囊炎、瘀点、毛发稀少

罕 见：急性发热性中性粒细胞皮病(Sweet 综合征)、血管神经性水肿、水疱疹、指甲褪色、多形性红斑、白细胞碎裂性血管炎、Stevens-Johnson 综合征、急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)

骨骼肌、结缔组织和骨异常

十分常见：肌痉挛、疼痛性肌痉挛(36%)、骨骼肌肉痛包括肌痛(14%)、关节痛、骨痛⁸

常 见：关节肿胀

偶 见：关节肌肉僵硬

罕 见：肌无力、关节炎

肾和泌尿系统异常

偶 见：急性肾衰竭、肾区痛、尿频、血尿

生殖系统和乳房异常

偶 见：男性乳房女性化、勃起功能障碍、乳房增大、阴囊水肿、月经过多、经期紊乱、乳头痛、性功能障碍

检查异常

十分常见：体重增加

常 见：体重减轻

偶 见：血碱性磷酸酶增加、血肌酸磷酸激酶增加、血肌酐增加和血乳酸脱氢酶增加

罕 见：血淀粉酶升高

1 肺炎的不良反应在发生进展的 CML 和 GIST 患者中最常见。

2 在 GIST 患者中，头痛是最常见的不良反应。

3 以患者-年为基础的报道中，发生在进展的 CML 患者中的心脏事件较 CML 慢性期患者更常见，包括充血性心力衰竭。

4 在 GIST 患者中，潮红是最常出现不良反应，而 GIST 和发生进展的 CML（CML-AP 和 CML-BC）患者中出血(血肿、出血）是最常出现的不良反应。

5 GIST 患者和发生进展的 CML（CML-AP 和 CML-BC）患者中胸腔积液较 CML 慢性期患者群更常见。

6/7 腹痛和胃肠道出血的不良反应在 GIST 患者中最常见。

8 CML 患者中肌肉骨骼痛及相关不良事件多于 GIST 患者。

9 已有因肝衰竭和肝坏死导致死亡的病例报道。

GIST 的辅助治疗

最常报告的不良反应与其它临床研究人群报告的相似，包括腹泻、疲劳、恶心、水肿、血红蛋白减少、皮疹、呕吐和腹痛。在 GIST 辅助治疗中没有新发现的不良反应的报告。伊马替尼和安慰剂治疗的患者中分别有 57 名(17%) 和 11 名(3%) 因为不良反应停药。停药时最常报告的不良反应为水肿、胃肠道功能紊乱(恶心、呕吐、腹胀和腹泻)、疲劳、低血红蛋白和皮疹。

以下为上市后临床应用中发生的不良反应报告，由于这些不良反应报告来自于样本量不确定的研究，故这些不良反应频率或与伊马替尼暴露量间的因果关系是不确定的。

感染和传染

未知：乙肝病毒再激活

神经系统异常

偶 见：脑水肿

眼部异常

罕 见：玻璃体出血

心脏异常

罕 见：心包炎、心包填塞

血管异常

偶 见：血栓/栓塞

十分罕见：过敏性休克

呼吸道、胸和纵隔异常

偶 见：急性呼吸衰竭¹、间质性肺病

消化系统异常

偶 见：肠梗阻、肿瘤出血/肿瘤坏死、胃肠穿孔²

罕 见：憩室炎、胃窦血管扩张症（GAVE）

皮肤和皮下组织异常

偶 见：手足综合征

罕 见：苔藓样角化病、扁平苔藓

十分罕见：中毒性表皮坏死松解症

未知：药疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状（DRESS）

骨骼肌、结缔组织和骨异常

十分常见：停药后肌肉骨骼疼痛（包括肌肉痛、末梢疼痛、关节痛、骨痛、脊柱痛）

罕见：缺血性坏死/髌关节坏死、横纹肌溶解/肌病

未知：儿童发育迟缓

生殖系统异常

十分罕见：黄体出血/卵巢囊肿出血

良性、恶性和不明确的肿瘤(包括囊肿和息肉)

罕见：肿瘤溶解综合征

1 已有晚期疾病、严重感染和其它严重合并症引起死亡的病例报道

2 已有胃肠穿孔引起死亡的病例报道

部分药物不良反应的描述

骨髓抑制

骨髓抑制极其常见于使用伊马替尼治疗的癌症患者中。骨髓抑制、血小板减少、中性粒细胞减少和贫血是最常见报告的 3 级和 4 级实验室检查异常。总体而言，在 CML 患者中使用伊马替尼治疗发生的骨髓抑制通常是可逆的，并且在大多数患者中不会造成剂量中断或剂量减少。少数患者需要停药。全血细胞减少、淋巴细胞减少和骨髓抑制的其他事件也有报道。

在最高剂量时出现的血液学毒性似乎最大，而且似乎也取决于 CML 疾病分期，在急变期和加速期伴发的 3 级或 4 级中性粒细胞减少和血小板减少（分别为 44%和 63%）较新诊断的 CML CP 患者(分别为 16.7%与 8.9%)高出 4 倍和 6 倍。

这些事件通常可以采用减少伊马替尼剂量或中断伊马替尼治疗来应对，但很少需要停药。在实体瘤(即 GIST)患者中，血液学毒性的发生率比 Ph+白血病患者中的少，伴发的 3/4 级中性粒细胞减少和血小板减少分别约为 10%和 1%。

出血

在基线时骨髓功能受损的 CML 患者中，中枢神经系统和胃肠道出血并不罕见。在白血病患者急性发病群体中，出血是公认的并发症之一，可能是由血小板减少，或不太常见的血小板功能异常造成的。然而，在使用伊马替尼治疗中并非所有患者出现的中枢神经系统和胃肠道出血都是由于血小板减少引起。

临床上显著的出血最常见的表现为胃肠道出血，最常发生于晚期 CML 患者和转移性 GIST 患者中，出血可能是潜在疾病的一部分，来自于肿瘤出血/肿瘤坏死的肿瘤出血。在一线 CML 和 GIST 辅助治疗中，观察到的胃肠道出血的发生频率通常是最低的。同样，在伊马替尼上市后使用过程中鲜少报告胃窦血管扩张症（GAVE）。

水肿和体液潴留

水肿是在使用伊马替尼治疗各适应症的所有患者中，50%以上会出现的一种常见的毒性。水肿呈剂量相关性，其发生似乎与血浆水平有关系。最常见的表现是眶周水肿，下肢水肿在某种程度上不太常见。通常不需要特殊治疗。其他体液潴留事件发生更为少见，但由于解剖部位的位置不同，某些体液潴留可能存在潜在严重性。最常见的体液潴留事件是胸腔积液，最常见于晚期 CML 和转移性 GIST 患者中。在水肿和体液潴留的患者中，发生心力衰竭的频率通常较低。晚期 CML 患者发生心力衰竭的几率比其他患者高，这可能是由于晚期 CML 患者的医学状况较差。在水肿和体液潴留的患者中观察到的肾衰竭的趋势相同。

在一项临床研究中，在新诊断的 CML 患者中用伊马替尼与 IFN- α 中提示充血性心力衰竭（CHF）事件的发生率分别为 1.5%与 1.1%。在发生进展的 CML(加速期或急变期)，年龄较高或基线血红蛋白低于 8g/dL 的患者中发生充血性心力衰竭事件的频率明显较高。在用于各适应症治疗中，在 CML 患者中观察到 CHF 事件的发生频率较在 GIST 患者中高，这可能表明这些疾病的 CHF 相关危险因素中存在差异。此外，在对 942 例无法切除或转移性 GIST 患者的 EORTC 研究中，一项针对心脏事件公布的最新特殊安全性分析得出的结论是：伊马替尼在 GIST 患者中不会诱发左心室衰竭，观察到的发生率约为 0.2%，而在先前存在心脏病的群体中可高达 2%。

皮疹和严重皮肤不良反应

据报告，尽管继续治疗，全身性红斑，斑丘疹，瘙痒性皮疹可消退。部分患者可出现瘙痒，但不伴发皮疹，且有时会伴有表皮剥脱。部分患者再次暴露本品可导致皮疹再次出现，但并非出现在所有患者中。这些皮疹通常是对抗组胺药和局部类固醇有反应。偶尔需要应用全身类固醇。

在高达 1/3 的使用伊马替尼治疗各适应症的患者中观察到有皮疹发生。这些皮疹常伴瘙痒，且最常出现的是红斑，前臂、躯体、面部或全身性的斑丘疹或表皮剥脱性皮损。皮肤活检显示出药物毒性反应合并混合细胞浸润。虽然大多数皮疹程度轻微并且是自限性的，但较为严重的罕见病如 Stevens-Johnson 中毒性表皮坏死松懈症，多形性红斑或 DRESS 可能需要

中断或终止治疗。在 GIST 辅助治疗试验中皮肤反应的发生率较安慰剂组高，这一点并不奇怪。

肝毒性

可能会发生肝毒性，偶见严重，且在临床前和临床上均已观察到。肝功能检查异常，通常为转氨酶轻度升高，但少数患者的胆红素水平升高，一般在治疗的前两个月内发生，但最迟在治疗开始后 6 至 12 个月也有发生。这些指标水平通常在停止治疗 1~4 周后恢复正常。

低磷酸盐血症

在治疗各适应症中观察到血清磷酸盐偏低和低磷酸盐血症(高达 3/4 级)较为常见，但尚未确定这一发现的来源和临床意义。伊马替尼已被证明可抑制人体单核细胞分化为破骨细胞。这一下降同时伴有这些细胞的再吸收能力也下降。在伊马替尼存在条件下，在破骨细胞中观察到 RANK-L 呈剂量依赖性下降。持续抑制破骨细胞活性可能导致反调节应答，造成 PTH 水平上升。临床前研究结果的临床相关性尚不清楚，与骨折等骨骼不良事件的关系尚未证实。

在临床开发计划中，血清磷酸盐并不是在所有研究中常规检测的项目。虽然最初推测低磷酸盐血症可能是剂量依赖性的，但来自 III 期 TOPS 研究(旨在探讨在新诊断 CML 患者中的安全性终点的剂量依赖性)的 24 个月的可解释的结果表明，接受 400mg 和 800mg 的患者发生的 3/4 级血清磷酸盐或血清钙水平下降分别为 19.1%vs.15.5%和 5.1%vs.0.9%。

胃肠道梗阻、穿孔或溃疡

在使用伊马替尼治疗各适应症的一小部分患者中已观察到胃肠道溃疡，在极大部分病例中可能表现为局部刺激。肿瘤出血/肿瘤坏死，梗阻和胃肠道穿孔似乎是与疾病相关的，且仅在或更常见于在 GIST 患者中发生。在转移性 GIST 的病例中，在肿瘤反应中可能发生肿瘤坏死，很少会导致穿孔。胃肠道梗阻/肠梗阻在 GIST 群体（该情况可能是由于转移性 GIST 的肿瘤梗阻造成的）中以及既往 GI 手术粘连的辅助治疗中最常见。

肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征和伊马替尼治疗之间的因果关系被认为是可能的，但是一些病例可能与合并用药及其它独立风险因素相关。

儿童发育迟缓

伊马替尼可能影响儿童的身材，特别是青春期前的儿童。尽管在治疗 CML 时生长发育迟缓病例的信息有限，但儿童生长发育迟缓和伊马替尼治疗之间的因果关系不能被排除。

严重的呼吸系统药物不良反应

使用伊马替尼治疗已观察到严重的呼吸系统事件，有时是致命的，包括急性呼吸衰竭，肺动脉高压，肺间质疾病和肺纤维化。在许多病例中，先前存在心脏或肺部疾病可能与诸多严重呼吸系统事件有关。

实验室检查异常

血液系统

CML 患者中，所有研究均报告有血细胞减少，尤其是中性粒细胞和血小板减少，以 $>750\text{mg/日}$ 的大剂量时发生率较高（I 期研究），然而血细胞减少的发生率也明显取决于疾病分期。新诊断 CML 患者血细胞减少的发生率要小于其他 CML 患者。3 或 4 度的中性粒细胞减少（ $\text{ANC}<1.0\times 10^9/\text{L}$ ）和血小板减少（血小板计数 $<50\times 10^9/\text{L}$ ），在急变期和加速期的发生率（中性粒细胞减少和血小板减少的发生率分别为 59%~64%、44%~63%）较新诊断慢性期患者（中性粒细胞减少发生率为 16.7%，血小板减少发生率为 8.9%）高 4 和 6 倍。新诊断慢性期 CML 患者中 4 度中性粒细胞减少（ $\text{ANC}<1.0\times 10^9/\text{L}$ ）和血小板减少（血小板计数 $<50\times 10^9/\text{L}$ ）的发生率分别为 3.6%和 $<1\%$ 。中性粒细胞和血小板减少发生的中位数持续时间分别为 2~3 周和 3~4 周。对于这类事件，一般可通过降低剂量或暂停用药而缓解，仅个别病例需为此而长期停药。儿童 CML 患者最常见毒性反应为 3 或 4 度血细胞减少，包括中性粒细胞减少、血小板减少和贫血。这些毒性反应通常发生在首次治疗的前几个月。

在 GIST 患者，出现 3 级和 4 级贫血的发生率分别为 5.4%和 0.7%，这些患者中至少有一部分是与胃肠道或肿瘤内出血有关。3 级和 4 级中性粒细胞减少的发生率分别为 7.5%和 2.7%，而 3 级血小板减少的发生率为 0.7%，没有患者发生 4 级血小板减少。全血细胞和中性粒细胞计数降低主要发生在治疗的最初 6 周，以后细胞计数保持相对稳定。

生化检查

已观察到 CML 患者有严重的转氨酶升高（ $<5\%$ ）或胆红素升高（ $<1\%$ ），其能够通过减量或停药（中位持续时间约为一周）来缓解，只有不到 1%的患者因肝功能实验室检查异常而长期停药。GIST 患者（B2222 研究）中，6.8%的患者出现 3 或 4 级血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高，4.8%出现 3 或 4 级血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高。胆红素升高的发生率小于 3%。

也可见到细胞溶解性、胆汁淤积性肝炎或肝衰竭病例，其中有些是致死性的。

【禁忌】

对本药活性物质或任何赋形剂成份过敏者禁用。

【注意事项】

已有报道，伊马替尼治疗的患者有明显的左心室射血分数（LVEF）减少，以及充血性心力衰竭的症状。在动物实验中显示，c-ABL 酶抑制剂能引起心肌细胞的强烈反应，大鼠的致癌性试验中，已有心肌疾病的报道。因此，对有心血管疾病危险或有心脏疾病的患者应严密监测，应用伊马替尼治疗的老年患者或有心脏疾病史的患者，应首先测左心室射血分数（LVEF），在治疗期间，患者有明显的心衰症状应全面检查，并根据临床症状进行相应治疗。

伊马替尼治疗第一个月宜每周查一次全血象，第二个月每两周查一次，以后则视需要而定（如每 2—3 个月查一次）。若发生严重中性粒细胞或血小板减少，应调整剂量（见【用法用量】）。

开始治疗前应检查肝功能（转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶），随后每月查一次或根据临床情况决定，必要时调整剂量。对轻、中、重肝功能损害患者应监测其血象和肝酶。（见【用法用量】，【不良反应】和【药代动力学】）。肝功能衰竭患者伊马替尼的暴露量可能会增加，肝功损害者慎用本品。严重肝功能衰竭者在认真进行风险—获益比评估后，才能使用伊马替尼（见【用法用量】）。应谨记 GIST 患者可能有肝转移，从而增加肝功能的损害。伊马替尼与大剂量化疗药合用时，已观察到一过性的肝毒性，患者转氨酶升高并出现高胆红素血症。化疗合用伊马替尼时，可能引起肝功能不全，要注意监测肝功能（见【不良反应】）。同时服用伊马替尼和 CYP3A4 诱导剂（见【药物相互作用】）可显著降低伊马替尼的总暴露量，因此增加潜在治疗失败的危险。因此应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂合用。伊马替尼与利福平或其它强 CYP3A4 诱导剂，酮康唑或其他强 CYP3A4 抑制剂，治疗窗狭窄的 CYP3A4 底物（如环孢素或匹莫齐特）或治疗窗狭窄的 CYP2C9 底物（如华法林和其他香豆素衍生物）同时服用时应谨慎（见【药物相互作用】）。

大约有 2.5% 新诊断 CML 患者服用伊马替尼时发生严重体液潴留（胸水、水肿、肺水肿、腹水和浅表浮肿），因此建议定期监测体重。应仔细评价体重的增加，必要时采取适当的支持治疗。特别是儿童患者，体液潴留可能不出现可以识别的水肿。

体液潴留可以加重或导致心衰，目前尚无严重心衰患者（按纽约心脏学会分类法的 III～IV 级）临床应用伊马替尼的经验，有心脏病、心力衰竭风险因素或肾衰竭病史的患者，需进行密切监测；对任何有心力衰竭或肾衰竭体征或症状的患者要进行评价与治疗；青光眼的患者也应慎用（见【不良反应】）。

已证实某些嗜酸性粒细胞增多综合征（HES）伴有心肌组织内 HES 细胞隐性浸润的患者，

出现心源性休克/左心室功能紊乱与开始使用伊马替尼时出现的 HES 细胞脱颗粒有关。据报道，可以通过全身使用类固醇激素、循环支持治疗和暂时停用伊马替尼使病情改善。骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病及系统性肥大细胞增生症可能与高嗜酸性粒细胞浓度有关。因此应考虑对 HES/CEL 的患者，MDS/MPD 或高嗜酸性粒细胞引起 SM 的患者进行超声心动图检查及血清肌钙蛋白的测定。如果出现任何一项测量结果异常，应预防性的使用全身类固醇治疗(1~2mg/kg) 1~2 周，并同时使用伊马替尼进行治疗。

胃肠道出血

在 GIST 临床试验中，报告有 8 例患者（5.4%）出现胃肠道出血和 4 例患者（2.7%）出现肿瘤内出血。根据肿瘤的部位不同，肿瘤内出血可能发生在腹腔内，也可能发生在肝内。这类患者的肿瘤内出血也有可能表现为胃肠道出血，此外，胃窦血管扩张（GAVE）作为一种胃肠道出血的罕见原因，已在 CML、ALL 和其他疾病患者的上市后经验中报告。因此，在伊马替尼治疗开始阶段和治疗期间应监测患者的胃肠道症状。需要时，可考虑中止伊马替尼治疗。

肿瘤溶解综合征

使用伊马替尼治疗的患者已报告有肿瘤溶解综合征（TLS）的病例。鉴于可能发生 TLS，建议在使用伊马替尼治疗前，纠正临床上显著的脱水情况并对高尿酸水平进行治疗。

乙肝病毒再激活

乙肝病毒（HBV）慢性携带者在接受 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）（如伊马替尼）之后可能发生 HBV 再激活。在某些病例中，与使用 BCR-ABL TKI 类药物有关的 HBV 再激活引发急性肝衰竭或暴发性肝炎，并从而导致肝移植或致命性结局。

患者在开始伊马替尼治疗之前，需检测是否存在乙肝病毒感染。当前正在使用伊马替尼的患者需接受基线乙肝病毒病毒检测以识别出慢性乙肝病毒携带者。乙肝病毒血清学阳性的患者（包括疾病活动期的患者）及在治疗过程中检测发现乙肝病毒阳性的患者，在开始伊马替尼治疗前应咨询肝病和乙肝治疗方面的专家。对需要伊马替尼治疗的乙肝病毒携带者，在整个治疗期间以及治疗终止后数月应当严密监测活动性乙肝病毒感染的症状和体征。

实验室检查

伊马替尼治疗期间应定期进行全血细胞计数检查。接受本品治疗的 CML 患者常伴发中性粒细胞减少症或血小板减少症。然而血细胞减少症的发生也取决于疾病分期，与 CML 慢性期患者相比，加速期 CML 或急变期更常见。此时应中断本品治疗或减量，见【用法用量】。

接受伊马替尼治疗的患者应定期监测肝功能(转氨酶、胆红素、碱性磷酸酶)。见【用法用量】，若出现异常即应中断和/或减量。

伊马替尼及其代谢产物几乎不通过肾脏排泄。肌酐清除率(CrCL)随着年龄的增长而下降，但年龄对伊马替尼的药代动力学无显著影响。肾功能不全患者的伊马替尼血浆暴露量似乎高于肾功能正常的患者，可能是由于这些患者的血浆中 α 酸性糖蛋白(AGP)-一种伊马替尼结合蛋白-水平增高所致。伊马替尼的血浆暴露量与按肌酐清除率评价的肾功能不全无相关性，即与轻度(CrCL: 40~59ml/min)和重度(CrCL: <20ml/min)肾功能不全无相关性。然而，正如【用法用量】中所建议的，如果患者不能耐受，可降低伊马替尼的起始剂量。

临床前研究表明，伊马替尼不易通过血脑屏障。尚未在人体进行过研究。

在大鼠 2 年的致癌研究结果已显示在阴茎包皮、阴蒂、肾和膀胱有癌变，没有在人体中发现有膀胱、肾癌增加的报道。

在本品治疗期间，对甲状腺切除患者用左甲状腺素治疗时，有甲状腺功能减退的报道，在这类患者中应监测其 TSH 水平。

儿童和青少年

已有报告显示接受伊马替尼的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童发育情况进行密切监测（见【不良反应】）。

对驾驶员和机器操纵者能力的影响

在接受伊马替尼治疗的患者中已有发生机动车事故的报告，这些报告大多数未被怀疑是由伊马替尼造成的。该品不良反应提醒患者在治疗期间可能有头晕、视力模糊或嗜睡的症状，因此，当患者开车或操纵机器时应注意。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

动物研究表明伊马替尼存在生殖毒性(见毒理研究的生殖毒性部分)。

目前尚无孕妇使用伊马替尼的临床试验。已有服用伊马替尼的妇女发生自然流产和婴儿先天性异常的上市后报告。仅在预期获益超过胎儿潜在风险时，方可在妊娠期间使用伊马替尼。如妊娠期间服用伊马替尼，必须告知其对胎儿可能的危害。育龄期妇女在服用伊马替尼期间应建议其同时进行高效的避孕。高效避孕是当持续、正确使用时失效率较低的一种节育方法(即，每年低于 1%)。

哺乳

伊马替尼和其代谢产物能分泌入人的乳汁中。伊马替尼和其代谢产物在乳汁血浆中的浓度比分别为 0.5 和 0.9，说明代谢物进入乳汁中的比例更高。根据伊马替尼和其代谢产物合并浓度以及婴儿每日的乳汁的最大摄入量婴儿总体药物暴露很低，仅占疗效量的约 10%。但是由于尚不知道伊马替尼低剂量对婴儿暴露的影响，因此，正在服用本品的女性不应哺乳。已经有服用伊马替尼的妇女发生自然流产和婴儿先天性异常的上市后报告。

生殖力

尚未进行接受伊马替尼的男性患者及其对男性生育力和精子生成的影响的人体研究。使用伊马替尼治疗担心影响生育力的男性患者应咨询他们的医生，详见【药理毒理】。

【儿童用药】

3 岁以上儿童使用本品请参见【用法用量】。现有儿童用药数据主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。

尚无 3 岁以下儿童用药经验。

【老年用药】

与年龄有关的肌酐清除率的降低对伊马替尼的药代动力学无明显影响。

应用本品治疗的老年患者或有心脏疾病史的患者，应首先测左心室射血分数(LVEF)，在治疗期间，患者有明显的心衰症状，应全面检查，并根据临床症状进行相应治疗。

【药物相互作用】

可改变伊马替尼血浆浓度的药物

CYP3A4 抑制剂：健康受试者同时服用单剂酮康唑（CYP3A4 抑制剂）后，伊马替尼的药物暴露量显著增加（平均最高血浆浓度（C_{max}）和伊马替尼曲线下面积（AUC）可分别增加 26%和 40%）。尚无与其它 CYP3A4 抑制剂（如伊曲康唑、红霉素和克拉霉素）同时服用的经验。

CYP3A4 诱导剂：健康志愿者服用利福平后，伊马替尼的清除增加 3.8 倍(90%可信区间=3.5-4.3 倍)，但 C_{max}，AUC₍₀₋₂₄₎ 和 AUC₍₀₋₈₎ 分别下降 54%、68%和 74%。在临床研究发现，同时给予苯妥英药物后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效减低。在服用酶诱导的抗癫痫药(enzyme-inducing anti-epileptic drugs, EIAEDs) 如卡马西平、奥卡西平、苯妥英、磷苯妥英、苯巴比妥及去氧苯比妥，同时接受本品治疗的恶性神经胶质瘤患者中亦观察到类似的结果。与不同时服用 EIAEDs 相比，伊马替尼的 AUC 降至 73%，其它 CYP3A4 诱导剂

如地塞米松、卡他咪嗪、苯巴比妥等，可能有类似问题，因此应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂同时服用。在已发表的两项研究中，伊马替尼与含有圣约翰草制剂合用时可导致本品的 AUC 下降 30%~32%。

甲磺酸伊马替尼可使下列药物改变血浆浓度

伊马替尼使辛伐他丁（CYP3A4 底物）的平均 C_{max} 和 AUC 分别增加 2 倍和 3.5 倍。应谨记伊马替尼可增加经 CYP3A4 代谢的其他药物（如苯二氮䓬类、双氢吡啶、钙通道拮抗剂、和其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂等）的血浆浓度。因此当同时服用本药和治疗窗狭窄的 CYP3A4 底物（如环孢素、匹莫齐特）时应谨慎。

在与抑制 CYP3A4 活性相似的浓度下，伊马替尼还可在体外抑制 CYP2D6 的活性，因此在与甲磺酸伊马替尼同时服用时，有可能增加系统对 CYP2D6 底物的暴露量，尽管尚未作专门研究，建议慎用。

伊马替尼在体外还可抑制 CYP2C9 和 CYP2C19 的活性，同时服用华法林后可见到凝血酶原时间延长。因此在甲磺酸伊马替尼治疗的始末或更改剂量时，若同时在使用双香豆素，应短期监测凝血酶原时间。

伊马替尼 400mg 剂量每天 2 次对 CYP2D6 诱导的美托洛尔代谢的抑制作用很弱，美托洛尔的 C_{max} 和 AUC 大约增加 23%。伊马替尼与 CYP2D6 诱导剂如美托洛尔合用，似乎不存在药物间相互作用的危险因素，可不必调整剂量。

体外实验表明，伊马替尼可抑制对乙酰氨基酚的 O-葡萄糖醛酸化（K_i 为 58.5 μM）。

CML 患者同时使用伊马替尼（400mg/日，使用 8 日）和对乙酰氨基酚/扑热息痛（第 8 天单次给药 1000mg），未改变乙酰氨基酚/扑热息痛的药代动力学。

在对乙酰氨基酚/扑热息痛单次给药的情况下，伊马替尼的药代动力学未改变。

尚无关于伴随使用剂量超过 400mg/日的伊马替尼或长期伴随使用对乙酰氨基酚/扑热息痛和伊马替尼的 PK 或安全性数据。

曾有一位常规服用对乙酰氨基酚治疗发热的患者死于急性肝功能衰竭，确切的死因目前尚不知，但应警告患者避免使用含有对乙酰氨基酚的非处方药和处方药。

【药物过量】

治疗剂量以上的用药经验有限。仅有自发性报告的个别病例和文献中对本品过量的个案报道。一般这些病例病情都有改善或恢复。若发生过量，应密切观察病人，并给予适当的支持性治疗。

不同剂量下报告的事件如下：

成人用药过量：

1200 到 1600mg(持续时间从 1 至 10 天不等)：恶心、呕吐、腹泻、皮疹、红斑、水肿、肿胀、疲乏、肌肉痉挛、血小板减少、各类血细胞减少症、腹痛、头痛、食欲减退。

1800 到 3200mg(每日剂量最高达 3200mg，使用 6 天)：无力、肌痛、CPK 升高、胆红素升高、胃肠疼痛。

6400mg(单剂量)：文献中报道一例患者出现恶心、呕吐、腹痛、发热、面部浮肿、中性粒细胞计数下降、转氨酶升高。

8~10g(单剂量)：报告出现呕吐和胃肠疼痛。

儿童用药过量

一名暴露于单剂量 400mg 药物的三岁男童出现呕吐、腹泻和厌食，另一名三岁男童暴露于单剂量 980mg 药物，出现白细胞计数下降和腹泻。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

伊马替尼是一种小分子蛋白酪氨酸激酶抑制剂，可有效抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶(TK)以及下述几个 TK 受体的活性：Kit、通过 c-Kit 原癌基因编码的干细胞因子(SCF)受体、盘状结构域受体(DDR1 和 DDR2)、集落刺激因子受体(CSF-1R)和血小板衍生生长因子受体 α 和 β (PDGFR- α 和 PDGFR- β)。伊马替尼还可以抑制这些受体激酶激活后介导的细胞行为。

伊马替尼在体内外均可在细胞水平上抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶，能选择性抑制 Bcr-Abl 阳性细胞系细胞、费城染色体阳性(Ph⁺)的慢性髓性白血病(CML)和急性淋巴细胞白血病患者的新鲜细胞的增殖和诱导其凋亡。

此外，伊马替尼还可抑制血小板衍生生长因子(PDGF)受体、干细胞因子(SCF)，c-Kit 受体的酪氨酸激酶，从而抑制由 PDGF 和干细胞因子介导的细胞行为。

胃肠道间质肿瘤(GIST)细胞表达活性 kit 突变，体外实验显示伊马替尼抑制 GIST 细胞的增殖并诱导其凋亡。

有极少在临床产生耐药的报道，关于伊马替尼耐药的发生，初始耐药(从开始治疗即无效)和继发耐药的区别是在整个伊马替尼的暴露进程中显示无效，Bcr-Abl 酪氨酸激酶，在疾病进程中增加，即为产生耐药的分子机制。在治疗的患者中产生耐药发生率很低，或者是没

有按照要求服药。因此，治疗应尽早开始，同时剂量应严格按照要求服用。

毒理研究

在经伊马替尼长期治疗后，大鼠机会性感染的发生率增加，并且猴子体内通常被抑制的疟疾感染病情加重。

遗传毒性

在一项体外细菌(Ames test)实验、一项体外哺乳动物细胞分析(小鼠淋巴瘤实验)和一项体内大鼠微核实验中，伊马替尼均没有显示任何基因毒特性。在一项体外哺乳细胞基因碎片(clastogenicity)分析中(中国地鼠卵巢细胞染色体畸变)，当代谢激活时，发现伊马替尼有阳性的基因毒作用。出现在成品中的因生产过程而产生的两个中间产物在 Ames 实验显示致突变性，其中一个中间产物在小鼠淋巴瘤实验中也呈阳性。

生殖毒性

一项生殖力实验中，连续 70 天给予雄性大鼠 60mg/kg (约相当于最大临床剂量 800mg/天)，睾丸和副睾的重量减轻，同时精子的活动度降低。狗口服剂量>30mg/kg 时，也观察到其精子的产生有轻度到中度降低。在一项雌性大鼠的生殖力研究中，交配和孕鼠的数量没有变化，但是在剂量 60mg/kg 而不是≤20mg/kg 时，植入后胎儿的死亡明显增加，同时活胎数降低。

在一项大鼠围产期的发育研究中，口服给予 45mg/kg/天，死胎的数量和出生后第 0 天到第 4 天之间死亡的数量增加。F1 代仔鼠给予同样的剂量，从出生到终点解剖，平均体重降低。F1 代的生殖力没有受到影响，但注意到 45mg/kg/天剂量组吸收的数量增加，同时能够生育的胎儿的数量降低。母代动物给予 45mg/kg/天，F1 代给予 15mg/kg/天 (临床最大剂量 800mg 的 1/4)，是没有毒性作用的剂量水平。

在器官形成期给予大鼠伊马替尼≥100mg/kg 有致畸作用，该剂量约相当于临床最大剂量 800mg/天的 1.5 倍。致畸作用包括露脑和脑膨出，以及缺失/缺损额骨和/或缺失顶骨。在≤30mg/kg 组没有观察到上述作用。

大鼠实验表明伊马替尼具有胚胎毒性和致畸作用。虽然在高剂量雄性大鼠中观察到睾丸和附睾的重量减轻以及活动精子的数量减少，但在临床前生育力和早期胚胎发育研究中，生育力未受影响。在临床前对大鼠的出生前、后研究中，F1 代仔鼠生育力也未受伊马替尼的影响。

致癌性

在为期 2 年的大鼠致癌性研究中，伊马替尼给药方案为 15、30 和 60mg/kg/天，结果 60mg/kg/天组的雄性大鼠和 ≥ 30 mg/kg/天组的雌性大鼠的寿命显著缩短，显示有明显统计学意义。死亡大鼠的组织病理学结果表明心肌病（雄性和雌性）、慢性进展性肾病（雌性）和包皮腺乳头状瘤是主要的死因。出现肿瘤变化的靶器官有肾脏、膀胱、尿道、包皮腺和阴蒂腺、小肠、甲状旁腺、肾上腺和胃部无腺体区。伴有肿瘤损害的靶器官中未观察到毒性效应水平（非观测级毒性反应，no observed effect levels, NOEL）的剂量为：肾脏、膀胱、尿道、小肠、甲状旁腺、肾上腺和胃部无腺体区 30mg/kg/天，包皮腺和阴蒂腺 15mg/kg/天。

包皮腺/阴蒂腺的/乳头状瘤/癌瘤的发生率在 30 和 60mg/kg/天剂量水平时较明显，相当于人每日暴露量 400mg/天或 800mg/天剂量水平的 0.5~4 或 0.3~2.4 倍(根据 AUC 评价)，而 340mg/m² 的剂量水平则相当于儿童(根据 AUC 评价)每日暴露量的 0.4~3.0 倍。60mg/kg/天剂量水平时，肾脏腺瘤/癌瘤、膀胱和尿道乳头状瘤、小肠腺癌、甲状旁腺腺瘤、肾上腺的良性和恶性髓质肿瘤以及无腺体胃部乳头状瘤/癌瘤易发生。

以上大鼠致癌性研究结果与人类的关联性目前不详。来自于临床试验和自发性不良事件报告的安全性数据分析尚未证明接受伊马替尼治疗的患者的恶性肿瘤发病率高于普通人群。

早期临床前试验中尚未证实心血管系统、胰腺、内分泌器官和牙齿的非肿瘤损害。在某些动物中，引起心功能不全的最重要体征包括心肌肥厚和心脏扩大。

【药代动力学】

伊马替尼的药代动力学是在 25~1000mg 剂量范围，在单剂量和达稳态后评价的。

伊马替尼剂量在 25~1000mg 范围内，其平均曲线下面积(AUC)的增加与剂量存在比例性关系。重复给药的药物累积量在达稳态时为 1.5-2.5 倍。

吸收

伊马替尼的平均绝对生物利用度为 98%，口服后血浆伊马替尼 AUC 的变异系数波动在 40%~60%之间。与空腹时比较，高脂饮食后本药吸收率轻微降低(C_{max} 减少 11%，t_{max} 延后 1.5 小时)，AUC 略减少(7.4%)。

分布

约 95%与血浆蛋白结合，绝大多数是与白蛋白结合，少部分与 α -酸性糖蛋白结合，只有极少部分与脂蛋白结合。整个机体内的总体分布浓度较高，分布容积为 4.9 L/kg 体重，但红细胞内分布比率较低。体内组织中有关药物分布情况仅来源于临床前的资料。肾上腺和性腺中摄取水平高，中枢神经系统中摄取水平低。

代谢

人体内主要循环代谢产物是 N-去甲基哌嗪衍生物，在体外其药效与原药相似。该代谢物的血浆 AUC 是原药甲磺酸伊马替尼 AUC 的 16%。伊马替尼是 CYP3A4 的底物，又是 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2C19 的抑制剂，因此，可影响合用药物的代谢。（见【药物相互作用】）。

消除

伊马替尼的消除半衰期为 18 小时，其活性代谢产物半衰期为 40 小时，7 天内约可排泄所给药物剂量的 81%，其中从粪便中排泄 68%，尿中排泄 13%。约 25% 为原药（尿中 5%，大便中 20%），其余为代谢产物，在粪便和尿中活性代谢产物和原药的比例相似。

特殊患者群的药代动力学

成人 群体药代动力学研究表明，性别对药代动力学无影响，体重的影响也可略而不计。

给予同样的剂量（400mg/天），GIST 患者其稳态时的药物暴露量是 CML 患者的 1.5 倍。依据初步的 GIST 患者的群体药代动力学研究，伊马替尼的药代动力学有 3 项指标的变化（白蛋白、WBC 和胆红素）在统计学上有显著性影响。低白蛋白水平降低清除，正如较高的 WBC 水平。但是这些影响并不足以断定剂量需要调整。

儿童用药

儿童和青少年 260mg/m² 和 340mg/m² 的使用剂量会产生同样的药物暴露，分别相当于成人的 400mg 和 600mg。以 340mg/m²/天的剂量经每日一次重复给药后，第 8 天和第 1 天的 AUC₍₀₋₂₄₎ 比揭示出有 1.7 倍的药物蓄积。

老年用药

据报道在一项超过 65 岁的患者大于 20% 的临床研究结果，年龄对药代动力学没有明显的影响。

器官功能不全

伊马替尼及其代谢产物几乎不通过肾脏排泄。轻中度肾功能不全患者的血浆暴露量略高于肾功能正常的患者，增加约 1.5~2 倍，与血浆 AGP 水平增加 1.5 倍相符，AGP 可与伊马替尼牢固结合。由于伊马替尼几乎不经肾脏排泄，故肾功能不全和肾功能正常患者的伊马替尼原药清除率大概相似（见【用法用量】，【注意事项】）。

尽管药代动力学结果显示有个体差异，但与肝功能正常的患者相比，伴有不同程度肝功能不全的患者对伊马替尼的平均暴露量未见增加（见【用法用量】，【注意事项】，【不良反应】）。

【贮藏】

30℃以下密封保存。

【包 装】

PVC 铝塑包装，外套复合膜袋， 12 片/板×1 板/袋×1 袋/盒；12 片/板×1 板/袋×5 袋/盒。

【有 效 期】

36 个月。

【执行标准】

YBH05592018

【批准文号】

国药准字 H20133200

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称： 江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号（产品代号：311）；邮政编码：222069

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号（产品代号：300）；邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>