

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/02/2017



● ● R<sub>x</sub> THUỐC BÁN THEO ĐƠN      Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim

**ROFIPTIL Tablet**  
Imatinib Mesylate ..... 119.50 mg  
(Imatinib ..... 100 mg)

**JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

ROFIPTIL Tablet  
Imatinib Mesylate 119.50 mg  
(Imatinib ..... 100 mg)

**R<sub>x</sub> THUỐC BÁN THEO ĐƠN**      **ĐỂ XA TÂM TAYT RÊ EM**  
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG**  
**TRƯỚC KHI DÙNG**

Thành Phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:  
Imatinib Mesylate ..... 119.50 mg  
(Imatinib ..... 100 mg)  
Chỉ định, Chống Chỉ Định, Liều lượng &  
Cách dùng, Thận Trọng & Tác Dụng Không  
Mong muốn, Các Thông Tin Khác:  
Xin xem toa thuốc bên trong hộp  
Bảo Quản: Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô ráo,  
tránh ánh sáng

Visa No./ SDK :  
Batch No./ Số lô SX :  
MFG. DATE/ NSX :  
EXP. DATE/ HD :  
DNNK :

Sản xuất bởi: Jeil Pharmaceutical Co., LTD  
7, Cheongganggachang-ro, Baegam-myeon, Cheoin-gu, Yongin-si, Hàn Quốc

● ● R<sub>x</sub> PRESCRIPTION DRUG      Box of 6 blisters x 10 film-coated tablets

**ROFIPTIL Tablet**  
Imatinib Mesylate ..... 119.50 mg  
(Imatinib ..... 100 mg)

**JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

ROFIPTIL Tablet  
Imatinib Mesylate 119.50 mg  
(Imatinib ..... 100 mg)

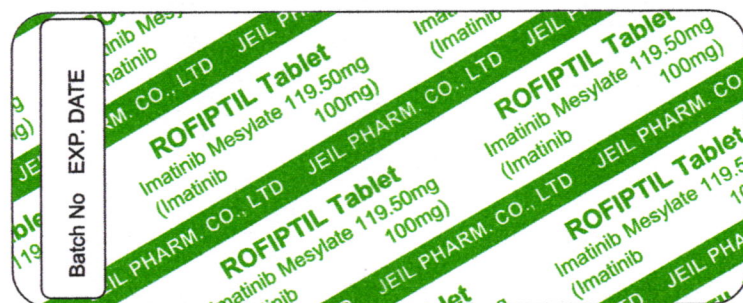
**R<sub>x</sub> PRESCRIPTION DRUG**

Composition: Each film-coated tablet contains:  
Imatinib Mesylate ..... 119.50 mg  
(Imatinib ..... 100 mg)

Indication, Contraindication, Dosage & Administration, Precautions,  
Side effect and other information:  
Please refer to the package insert paper.  
Storage: Store below 30°C in dry place, protect from light.

**KEEP OUT REACH OF CHILDREN**  
**READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE**

Manufactured by: Jeil Pharmaceutical Co., LTD  
7, Cheongganggachang-ro, Baegam-myeon, Cheoin-gu, Yongin-si, Korea





Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc  
Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc



## ROFIPTIL TABLET (Imatinib (dưới dạng Imatinib mesylat) 100 mg)

### THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa

IMATINIB MESYLAT ..... 119.50 mg

tương đương IMATINIB ..... 100 mg

Tá dược: Silicified Microcrystalline Cellulose, Copovidon, Crospovidon, Magnesi Stearat, Opadry Brown 03B66936.

### DUỢC LÝ

#### Dược lực học:

Imatinib là chất ức chế enzym protein-tyrosin kinase phân tử nhỏ, có thể ức chế mạnh enzym tyrosin kinase Bcr-Abl (TK), cũng như nhiều receptor TK: Kit, receptor của yếu tố tế bào gốc (SCF) được mã hóa bởi c-Kit proto-oncogene, receptor DDR1 và DDR2, receptor CSF-1R, receptor PDGFR-alpha và PDGFR-beta. Imatinib cũng có thể ức chế các sự kiện trong tế bào qua trung gian hoạt hóa của các receptor kinase này.

Imatinib ức chế mạnh Bcr-Abl tyrosin kinase ở mức độ *in vitro*, tế bào và *in vivo*. Hoạt chất ức chế chọn lọc sự tăng sinh và gây chết tế bào ở các dòng tế bào dương tính Bcr-Abl cũng như các tế bào bạch cầu từ bệnh nhân bị bệnh nguyên bào lympho dương tính nhiễm sắc thể Philadelphia.

*In vivo* imatinib cũng có tác dụng kháng khối u ở mô hình động vật dùng tế bào u dương tính Bcr-Abl.

Imatinib cũng là chất ức chế các receptor tyrosin kinase đối với yếu tố tăng trưởng tiêu cầu (PDGF), PDGF-R, yếu tố tế bào gốc (SCF), c-Kit, và ức chế các sự kiện tế bào qua trung gian SCF và PDGF.

*In vitro*, imatinib ức chế sự tăng sinh và gây chết tế bào khối u đường tiêu hóa (GIST).

Imatinib ức chế sự tăng sinh tế bào do hoạt động của PDGFR và Abl kinase.

#### Dược động học:

Dược động học của imatinib được đánh giá ở khoảng liều dùng từ 25 – 1000 mg. Các thông số dược động học của huyết tương được phân tích vào ngày 1 và ngày 7 hoặc ngày 28, ở thời điểm này nồng độ huyết tương đã đạt trạng thái ổn định.

#### Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của imatinib là 98%. Diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) có khác biệt lớn giữa các bệnh nhân sau khi uống một liều. Khi dùng thuốc với bữa ăn nhiều chất béo, tốc độ hấp thu imatinib giảm nhẹ ( $C_{max}$  giảm 11% và  $t_{max}$  kéo dài 1,5 giờ), giảm nhẹ AUC (7,4%) so với dùng thuốc lúc đói.

#### Phân bố

Trong các thử nghiệm *in vitro*, imatinib liên kết protein huyết tương khoảng 95%, phần lớn là với albumin và alpha-acid-glycoprotein, ít liên kết với lipoprotein.

#### Chuyển hóa sinh học

Chất chuyển hóa chính trong hệ tuần hoàn người là dẫn xuất N-demetyl piperazin, có hoạt tính tương tự hợp chất ban đầu trong thử nghiệm *in vitro*. AUC của chất chuyển hóa này chỉ khoảng 16% so với AUC của imatinib. Liên kết với protein huyết tương của dẫn xuất N-demetyl piperazin tương tự với hợp chất ban đầu.



Imatinib cùng với dẫn xuất N-demetyl piperazin chiếm 65% hoạt tính phóng xạ trong hệ tuần hoàn ( $AUC_{(0-48\text{giờ})}$ ). Phần hoạt tính phóng xạ còn lại trong hệ tuần hoàn gồm có một số chất chuyển hóa với lượng nhỏ.

#### Thải trừ

Dựa trên các hợp chất thu được sau khi uống 1 liều imatinib đánh dấu phóng xạ  $^{14}\text{C}$ , khoảng 81% liều dùng được tìm thấy trong vòng 7 ngày ở trong phân (68% liều dùng) và nước tiểu (13% liều dùng). Imatinib không biến đổi chiếm 25% liều dùng (5% trong nước tiểu, 20% trong phân), phần còn lại là các chất chuyển hóa.

#### Dược động học trong huyết tương:

Sau khi dùng thuốc ở người tình nguyện khỏe mạnh, thời gian bán hủy  $t_{1/2}$  khoảng 18 giờ, để xuất dùng 1 lần/ngày. AUC tăng tuyến tính theo tỷ lệ liều dùng trong khoảng liều từ 25–1000 mg imatinib đường uống. Không có thay đổi dược động học của imatinib khi dùng lặp lại, tích lũy khoảng 1,5 – 2,5 lần ở trạng thái ổn định khi dùng 1 lần/ngày.

#### Dược động học ở bệnh nhân có khối u đường tiêu hóa (GIST):

Các bệnh nhân GIST ở trạng thái ổn định có nồng độ thuốc cao gấp 1,5 lần so với bệnh nhân ung thư bạch cầu tủy mạn (CML) khi dùng cùng liều (400 mg/ngày). Dựa trên phân tích dược động học ở các bệnh nhân GIST, có ba biến số (albumin, bạch cầu và bilirubin) có liên quan đáng kể đến dược động học của imatinib. Giảm giá trị albumin có thể gây giảm thanh thải; mức bạch cầu cao cũng gây giảm thanh thải. Tuy nhiên, sự liên quan này không đủ rõ để điều chỉnh liều dùng. Trong nhóm bệnh nhân này, sự hiện diện của khối u di căn ở gan có thể dẫn đến giảm chức năng gan và giảm chuyển hóa.

#### Dược động học ở các nhóm bệnh nhân

Dựa trên phân tích dược động học ở các bệnh nhân CML, tuổi tác có ảnh hưởng nhẹ đến thể tích phân bố (tăng 12% ở bệnh nhân trên 65 tuổi). Thay đổi này không quan trọng trên lâm sàng. Cân nặng ảnh hưởng đến độ thanh thải của imatinib, bệnh nhân cân nặng 50 kg có độ thanh thải trung bình là 8,5 l/giờ, trong khi đó một bệnh nhân có cân nặng 100 kg thì độ thanh thải sẽ tăng lên 11,8 l/giờ. Các thay đổi này không đủ để thay đổi liều dùng theo cân nặng. Giới tính không có ảnh hưởng đến dược động học của imatinib.

#### Dược động học ở trẻ em

Cũng như người lớn, imatinib được hấp thu nhanh sau khi uống ở các bệnh nhi trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II. Liều dùng ở trẻ em là 260 và 340 mg/m<sup>2</sup>/ngày cho nồng độ thuốc tương tự liều dùng 400 mg và 600 mg ở người lớn. So sánh  $AUC_{(0-24)}$  vào ngày 8 và ngày 1 khi dùng liều 340 mg/m<sup>2</sup>/ngày cho thấy tích lũy thuốc gấp 1,7 lần khi dùng lặp lại 1 lần/ngày.

Dựa trên các phân tích dược động học ở bệnh nhi có bệnh huyết học (CML, Ph+ALL, hoặc các bệnh lý huyết học khác điều trị bằng imatinib), thanh thải của imatinib tăng lên theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA). Sau khi điều chỉnh ảnh hưởng của BSA, các yếu tố khác như tuổi tác, cân nặng, và chỉ số BMI không có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ của imatinib.

#### Suy giảm chức năng cơ quan

Imatinib và các chất chuyển hóa ít đào thải qua thận. Các bệnh nhân suy chức năng thận mức độ nhẹ và trung bình có nồng độ huyết tương cao hơn người có chức năng thận bình thường. Mức tăng này là khoảng 1,5 đến 2 lần, tương đương tăng 1,5 lần AGP huyết tương, imatinib liên kết chặt với chất này. Thanh thải imatinib tự do tương đồng giữa người suy thận và người bình thường, do sự bài tiết qua thận chỉ là đường đào thải phụ của imatinib.

Mặc dù kết quả phân tích dược động học cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa các bệnh nhân, khi so sánh với người bình thường, nồng độ imatinib trung bình không tăng ở các bệnh nhân suy chức năng gan ở nhiều mức độ.

## **CHỈ ĐỊNH**

***Imatinib được chỉ định cho điều trị***



- người lớn và bệnh nhi mới chẩn đoán mắc bệnh ung thư bạch cầu tủy mạn (CML) dương tính (Ph+) nhiễm sắc thể Philadelphia (bcr-abl), đối với các bệnh nhân mà chỉ định ghép tủy không phải là chọn lựa điều trị hàng đầu.
  - người lớn và bệnh nhi bệnh Ph+ CML giai đoạn mạn tính sau khi đã điều trị thất bại với interferon-alpha, hoặc giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn nguyên bào cấp tính.
  - người lớn và bệnh nhi mới chẩn đoán có bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào lympho nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph+ ALL) dùng hóa trị.
  - đơn trị liệu cho người lớn có bệnh Ph+ ALL tái phát hay khó chữa.
  - người lớn có bệnh loạn sản/tăng sản tủy xương (MDS/MPD) kết hợp với sự sắp xếp gen đối với receptor PDGFR.
  - người lớn có hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin (HES) tiến triển và/hoặc bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính (CEL) có sự sắp xếp lại FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .
- Tác dụng của imatinib đối với việc ghép tủy xương chưa được xác định.

#### ***Imatinib được chỉ định cho***

- điều trị người lớn có khối u đường tiêu hóa (GIST) không giải phẫu được và/hoặc di căn dương tính với Kit (CD 117).
- điều trị hỗ trợ cho người lớn có nguy cơ tái phát sau khi cắt khối u GIST dương tính với Kit (CD117). Bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp không nên dùng điều trị hỗ trợ.
- điều trị người lớn bị sacôm xơ da (DFSP) tái phát và hoặc di căn không thể phẫu thuật.

Với người lớn và bệnh nhi, tác dụng của imatinib dựa trên tốc độ đáp ứng gen tế bào, tình trạng huyết học tổng thể và thời gian bệnh không tiến triển đối với bệnh CML, dựa trên tốc độ đáp ứng gen tế bào, tình trạng huyết học tổng thể đối với bệnh Ph+ ALL, MDS/MPD, dựa trên tốc độ đáp ứng huyết học đối với bệnh HES/CEL, dựa trên tốc độ đáp ứng khách quan ở người lớn có bệnh GIST và DFSP không giải phẫu được và/hoặc di căn và dựa trên thời gian bệnh không tái phát ở bệnh GIST. Có rất ít kinh nghiệm sử dụng imatinib ở bệnh nhân MDS/MPD kết hợp với sự sắp xếp lại gen PDGFR. Ngoại trừ bệnh CML giai đoạn mạn mới được chẩn đoán, không có các thử nghiệm lâm sàng nào chứng minh lợi ích lâm sàng hoặc tăng thời gian sống đối với các bệnh này.

#### **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:**

Nên bắt đầu điều trị với thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị các bệnh huyết học ác tính và sacôm ác tính.

Uống liều thuốc được kê đơn vào bữa ăn hoặc uống với 1 ly nước lớn để giảm bớt nguy cơ kích ứng đường tiêu hóa. Liều dùng 400 mg hoặc 600 mg nên uống 1 lần/ngày, liều dùng 800 mg/ngày nên uống làm 2 lần, mỗi lần 400 mg, uống vào buổi sáng và chiều.

#### **Liều dùng cho người lớn bệnh CML**

Liều dùng khuyến cáo của imatinib là 400 mg/ngày đối với người lớn bệnh CML giai đoạn mạn. Bệnh CML giai đoạn mạn được định nghĩa là khi đạt tất cả các tiêu chuẩn: nguyên bào < 15% trong máu và tủy xương, bạch cầu ưa base ở máu ngoại vi < 20%, tiểu cầu > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Liều dùng khuyến nghị của imatinib là 600 mg/ngày đối với người lớn ở giai đoạn tiến triển. Giai đoạn tiến triển được định nghĩa là có sự hiện diện của 1 trong các trường hợp sau: nguyên bào  $\geq$  15% nhưng < 30% trong máu và tủy xương, nguyên bào và tiền tủy bào  $\geq$  30% trong máu và tủy xương (cung cấp < 30% nguyên bào), bạch cầu ưa base trong máu ngoại vi  $\geq$  20%, tiểu cầu < 100 x 10<sup>9</sup>/l không liên quan đến điều trị.

Liều dùng khuyến nghị của imatinib là 600 mg/ngày đối với người lớn ở giai đoạn nguyên bào cấp tính. Nguyên bào cấp tính được định nghĩa là nguyên bào  $\geq$  30% trong máu và tủy xương hoặc có bệnh ngoài tủy không phải là gan lách to.

Thời gian điều trị: Trong các thử nghiệm lâm sàng, điều trị bằng imatinib được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển. Hiệu quả khi ngưng điều trị sau khi đạt được đáp ứng gen tế bào đầy đủ chưa được xác minh.



Liều dùng tăng từ 400 mg đến 600 mg hoặc 800 mg ở các bệnh nhân giai đoạn mạn tính, hoặc có thể cân nhắc dùng từ 600 mg lên tới đa 800 mg (dùng 400 mg x 2 lần/ngày) ở các bệnh nhân giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn nguyên bào cấp khi thuốc không có tác dụng phụ nghiêm trọng và tình trạng thiếu nặng tiểu cầu và thiếu bạch cầu trung tính (không do bệnh bạch cầu) trong các trường hợp sau: bệnh tiến triển (bất cứ thời điểm nào); thất bại về đáp ứng huyết học sau ít nhất 3 tháng điều trị; thất bại về đáp ứng gien tế bào sau 12 tháng điều trị; hoặc mất đáp ứng đã đạt được trước đó về huyết học và/hoặc gien tế bào. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận khi tăng liều dùng vì tỷ lệ tác dụng phụ tăng lên khi dùng liều cao.

#### Liều dùng với bệnh CML ở trẻ em

Liều dùng cho trẻ em dựa trên diện tích bề mặt cơ thể ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Khuyến nghị dùng liều 340  $\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày cho trẻ bệnh CML giai đoạn mạn tính và giai đoạn tiến triển (tổng liều dùng không vượt quá 800 mg). Khi điều trị có thể dùng 1 lần/ngày, hoặc chia làm 2 lần/ngày vào buổi sáng và buổi tối. Liều dùng khuyến nghị dựa trên một lượng nhỏ bệnh nhi. Không có kinh nghiệm dùng thuốc cho trẻ dưới 2 tuổi.

Có thể cân nhắc tăng liều dùng từ 340  $\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày lên 570  $\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày (tổng liều dùng không quá 800 mg) cho trẻ em khi thuốc không có tác dụng phụ nghiêm trọng và tình trạng thiếu tiểu cầu và thiếu nặng bạch cầu trung tính (không do bệnh bạch cầu) trong các trường hợp sau: bệnh tiến triển (bất cứ thời điểm nào); thất bại về đáp ứng huyết học sau ít nhất 3 tháng điều trị; thất bại về đáp ứng gien tế bào sau 12 tháng điều trị; hoặc mất đáp ứng đã đạt được trước đó về huyết học và/hoặc gien tế bào. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận khi tăng liều dùng vì tỷ lệ tác dụng phụ tăng lên khi dùng liều cao.

#### Liều dùng cho người lớn có bệnh Ph+ ALL

Liều dùng khuyến nghị của imatinib là 600 mg/ngày đối với người lớn có bệnh Ph+ ALL. Các chuyên gia huyết học kiểm soát bệnh này nên theo dõi trong suốt các giai đoạn của quá trình điều trị.

Phác đồ điều trị: Trên cơ sở số liệu sẵn có, imatinib có hiệu quả và an toàn khi dùng 600 mg/ngày phối hợp với hóa trị ở giai đoạn khởi đầu, giai đoạn tập trung và giai đoạn duy trì ở người lớn mới được chẩn đoán có bệnh Ph+ ALL. Thời gian điều trị bằng imatinib có thể thay đổi theo phác đồ điều trị đã chọn lựa, thông thường thời gian dùng imatinib dài hơn cho kết quả tốt hơn.

Với người lớn có bệnh Ph+ALL khó chữa hoặc tái phát, đơn trị liệu bằng imatinib 600 mg/ngày an toàn và hiệu quả cho đến khi bệnh tiến triển.

#### Liều dùng cho trẻ em có bệnh Ph+ ALL

Liều dùng cho trẻ em dựa trên diện tích bề mặt cơ thể ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Khuyến nghị dùng liều 340  $\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày cho trẻ em có bệnh Ph+ ALL (không vượt quá tổng liều 600 mg/ngày).

#### Liều dùng cho bệnh MDS/MPD

Liều dùng khuyến nghị của imatinib là 400 mg/ngày với người lớn có bệnh MDS/MPD.

Thời gian điều trị: Trong thử nghiệm lâm sàng, điều trị bằng imatinib được tiếp tục cho đến khi bệnh diễn tiến. Vào thời điểm phân tích, thời gian điều trị trung bình là 47 tháng (24 ngày - 60 tháng).

#### Liều dùng cho bệnh HES/CEL

Liều dùng khuyến nghị của imatinib là 100 mg/ngày đối với bệnh nhân HES/CEL.

Có thể cân nhắc tăng liều dùng từ 100 mg lên 400 mg khi không có tác dụng phụ của thuốc và nếu đánh giá thấy đáp ứng không đủ với việc điều trị.

Nên tiếp tục dùng thuốc đến khi nào thuốc còn có lợi cho bệnh nhân.

#### Liều dùng cho bệnh GIST

Liều dùng khuyến nghị của imatinib là 400 mg/ngày đối với người lớn không giải phẫu được và/hoặc bệnh GIST ác tính di căn.

Ít có số liệu về hiệu quả của việc tăng liều dùng từ 400 mg lên 600 mg hoặc 800 mg ở các bệnh nhân tiến triển bệnh khi dùng liều thấp.

Thời gian điều trị: Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân GIST, điều trị bằng imatinib được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển. Vào thời điểm phân tích, thời gian điều trị trung



binh là 7 tháng (7 ngày đến 13 tháng). Hiệu quả khi ngưng điều trị sau khi đạt được đáp ứng chưa được xác minh.

Liều khuyến nghị của imatinib là 400 mg/ngày dùng hỗ trợ điều trị ở bệnh nhân sau khi đã cắt khối u GIST. Thời gian điều trị tối ưu chưa được thiết lập. Thời gian điều trị trong thử nghiệm lâm sàng cho chỉ định này là 36 tháng.

#### Liều dùng cho bệnh DFSP

Liều dùng khuyến nghị của imatinib là 800 mg/ngày với người lớn bệnh DFSP.

#### Điều chỉnh liều dùng do tác dụng phụ

##### *Tác dụng phụ khác (không phải huyết học)*

Nếu có tác dụng phụ nghiêm trọng khi dùng imatinib, nên ngưng điều trị cho đến khi giảm tác dụng phụ. Có thể dùng lại tùy theo mức độ nặng của tác dụng phụ.

Nếu bilirubin tăng trên 3 lần giới hạn bình thường trên và men gan tăng trên 5 lần giới hạn bình thường trên, nên ngưng dùng imatinib cho đến khi bilirubin hạ xuống dưới 1,5 lần giới hạn bình thường trên và men gan hạ xuống dưới 2,5 lần giới hạn bình thường trên. Có thể tiếp tục điều trị bằng imatinib, dùng liều giảm xuống. Người lớn có thể giảm từ 400 mg xuống còn 300 mg, hoặc từ 600 mg xuống còn 400 mg, hoặc từ 800 mg xuống còn 600 mg, và trẻ em giảm từ 340 xuống còn 260 mg/m<sup>2</sup>/ngày.

##### *Tác dụng phụ huyết học*

Khuyến cáo giảm liều hoặc ngưng điều trị do thiếu tiểu cầu hoặc bạch cầu trung tính nặng theo bảng sau đây.

#### **Điều chỉnh liều do thiếu tiểu cầu và bạch cầu trung tính:**

HES/CEL (liều khởi đầu 100 mg)	Bạch cầu trung tính < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Ngưng dùng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l và tiểu cầu ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Dùng imatinib trở lại liều ban đầu (liều trước khi có tác dụng phụ).
Giai đoạn mạn của CML, MDS/MPD và GIST (liều khởi đầu 400 mg) HES/CEL (liều 400 mg)	Bạch cầu trung tính < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Ngưng dùng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l và tiểu cầu ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Dùng imatinib trở lại liều ban đầu (liều trước khi có tác dụng phụ). 3. Trường hợp tái phát bạch cầu trung tính < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, lặp lại bước 1, giảm liều dùng imatinib còn 300 mg.
Bệnh nhi giai đoạn mạn CML (liều dùng 340 mg/m <sup>2</sup> )	Bạch cầu trung tính < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Ngưng dùng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l và tiểu cầu ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Dùng imatinib trở lại liều ban đầu (liều trước khi có tác dụng phụ). 3. Trường hợp tái phát bạch cầu trung tính < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, lặp lại bước 1, giảm liều dùng imatinib còn 260 mg/m <sup>2</sup> .
Giai đoạn tiến triển CML và giai đoạn nguyên bào cấp và Ph+ ALL (liều khởi đầu 600 mg)	<sup>a</sup> Bạch cầu trung tính < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l và/hoặc tiểu cầu < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Kiểm tra tình trạng thiếu huyết cầu có liên quan đến bệnh bạch cầu không (chọc tủy hoặc sinh thiết). 2. Nếu thiếu huyết cầu không liên quan đến bệnh bạch cầu, giảm liều imatinib còn 400 mg.



		<p>3. Nếu tình trạng thiếu huyết cầu kéo dài 2 tuần, giảm liều còn 300 mg.</p> <p>4. Nếu tình trạng thiếu huyết cầu kéo dài 4 tuần và vẫn không có liên quan đến bệnh bạch cầu, ngưng dùng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> và tiểu cầu <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, điều trị lại ở liều 300 mg.</p>
Bệnh nhi giai đoạn tiến triển của CML và giai đoạn nguyên bào cấp (liều khởi đầu 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> Bạch cầu trung tính < $0,5 \times 10^9/l$ và/hoặc tiểu cầu < $10 \times 10^9/l$	<p>1. Kiểm tra tình trạng thiếu huyết cầu có liên quan đến bệnh bạch cầu không (chọc tủy hoặc sinh thiết).</p> <p>2. Nếu thiếu huyết cầu không liên quan đến bệnh bạch cầu, giảm liều imatinib còn 260 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>3. Nếu tình trạng thiếu huyết cầu kéo dài 2 tuần, giảm liều còn 200 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>4. Nếu tình trạng thiếu huyết cầu kéo dài 4 tuần và vẫn không có liên quan đến bệnh bạch cầu, ngưng dùng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> và tiểu cầu <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, điều trị lại ở liều 200 mg/m<sup>2</sup>.</p>
DFSP (ở liều 800 mg)	Bạch cầu trung tính < $1,0 \times 10^9/l$ và/hoặc tiểu cầu < $50 \times 10^9/l$	<p>1. Ngưng dùng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> và tiểu cầu <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Dùng imatinib trở lại liều 600 mg.</p> <p>3. Trường hợp tái phát bạch cầu trung tính &lt; <math>1,0 \times 10^9/l</math> và/hoặc tiểu cầu &lt; <math>50 \times 10^9/l</math>, lập lại bước 1, giảm liều dùng imatinib còn 400 mg.</p>
<sup>a</sup> xảy ra ít nhất là sau 1 tháng điều trị		

**Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:**

**Sử dụng cho bệnh nhi:** Không có kinh nghiệm sử dụng cho trẻ em có bệnh CML dưới 2 tuổi và bệnh Ph+ALL dưới 1 tuổi. Có rất ít kinh nghiệm sử dụng cho trẻ bệnh MDS/MPD, DFSP, GIST và HES/CEL.

Tính an toàn và hiệu quả của imatinib ở trẻ có bệnh MDS/MPD, DFSP, GIST và HES/CEL dưới 18 tuổi chưa được thiết lập trong các thử nghiệm lâm sàng.

**Suy gan:** Imatinib được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ, trung bình, nặng nên dùng liều 400 mg/ngày. Có thể giảm liều nếu không dung nạp.

**Phân loại suy gan**

Rối loạn chức năng gan	Các xét nghiệm chức năng gan
Nhẹ	Bilirubin toàn phần: = 1,5 lần giới hạn bình thường trên (ULN) AST: > ULN (có thể bình thường hoặc <ULN nếu bilirubin toàn phần >ULN)
Trung bình	Bilirubin toàn phần: >1,5–3,0 lần ULN AST: bất cứ mức nào
Nặng	Bilirubin toàn phần: >3–10 lần ULN AST: bất cứ mức nào



*Suy thận:* Bệnh nhân rối loạn chức năng thận hoặc thẩm tách máu nên dùng liều khởi đầu 400 mg/ngày. Tuy nhiên, nếu có cảnh báo thận trọng ở các bệnh nhân này, có thể giảm liều nếu không dung nạp. Nếu dung nạp được, có thể tăng liều khi không đủ hiệu quả điều trị.

*Người cao tuổi:* Dược động học của imatinib chưa được nghiên cứu riêng ở người cao tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn gồm trên 20% bệnh nhân có tuổi từ 65 trở lên: không thấy có sự khác biệt về dược động học liên quan đến tuổi tác. Không có khuyến cáo liều dùng cho người cao tuổi.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

Dùng imatinib đồng thời với các thuốc khác, có khả năng có tương tác thuốc. Nên thận trọng khi dùng imatinib với các chất ức chế protease, thuốc kháng nấm nhóm azol, một số macrolid, các cơ chất CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (như cyclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) hoặc warfarin và các dẫn xuất coumarin khác.

Sử dụng imatinib đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4 (như dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc *Hypericum perforatum*, cũng được gọi là St. John's Wort) có thể làm giảm đáng kể nồng độ của imatinib, tăng nguy cơ thất bại điều trị. Vì thế, nên tránh dùng cùng với các chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh.

### Nhược giáp

Các trường hợp nhược giáp đã được báo cáo ở các bệnh nhân phẫu thuật tuyến giáp dùng thuốc thay thế levothyroxin khi điều trị bằng imatinib. Nên kiểm soát mức hormon kích thích tuyến giáp (TSH) ở các bệnh nhân này.

### Độc tính gan

Chuyển hóa của imatinib chủ yếu là ở gan, chỉ 13% bài tiết qua thận. Các bệnh nhân rối loạn chức năng gan (nhẹ, trung bình, nặng), nên theo dõi cẩn thận enzym gan và công thức máu. Cần lưu ý, bệnh nhân GIST có thể di căn gan dẫn đến suy gan.

Đã có các trường hợp tổn thương gan, gồm suy gan và hoại tử gan khi dùng imatinib. Khi phối hợp imatinib với hóa trị liều cao, đã phát hiện thấy các phản ứng gan nghiêm trọng. Nên theo dõi chức năng gan cẩn thận trong các trường hợp này.

### Giữ dịch

Đã có báo cáo về các trường hợp bị giữ dịch nghiêm trọng (tràn dịch màng phổi, phù, phù phổi, báng, phù bề mặt) ở khoảng 2,5% bệnh nhân CML mới chẩn đoán, sử dụng imatinib. Vì thế, khuyến cáo các bệnh nhân nên kiểm tra cân nặng thường xuyên. Tăng cân nhanh ngoài ý muốn nên được xem xét cẩn thận và nếu cần áp dụng các biện pháp điều trị và săn sóc hỗ trợ. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ các tác dụng phụ này tăng lên ở người cao tuổi và những người có tiền sử rối loạn tim. Vì thế cần thận trọng với các bệnh nhân rối loạn tim.

### Bệnh nhân tim

Nên kiểm soát các yếu tố nguy cơ dẫn đến suy tim hay suy thận ở các bệnh nhân tim. Bất kỳ bệnh nhân nào có các dấu hiệu hay triệu chứng suy tim suy thận cần được đánh giá và điều trị. Các bệnh nhân có hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin (HES) có xâm nhiễm tế bào HES trong cơ tim, đã có vài trường hợp bị sốc tim/rối loạn thất trái kết hợp với giảm hạt tế bào HES khi khởi đầu điều trị bằng imatinib. Tình trạng này có thể hồi phục khi dùng thuốc steroid toàn thân, các biện pháp hỗ trợ tuần hoàn và tạm ngưng dùng imatinib. Vì thỉnh thoảng có báo cáo về tác dụng phụ trên tim khi dùng imatinib, nên đánh giá lợi ích/nguy cơ của điều trị bằng imatinib cho bệnh nhân HES/CEL trước khi bắt đầu điều trị. Bệnh loạn sản/tăng sản tủy xương có sắp xếp lại gen PDGFR có thể làm tăng cao bạch cầu ưa eosin. Vì thế chuyên gia tim nên thực hiện kiểm tra siêu âm tim và xác định lượng troponin huyết thanh để đánh giá các bệnh nhân HES/CEL, và bệnh nhân MDS/MPD có mức bạch cầu ưa eosin cao trước khi



dùng imatinib. Nếu 1 trong 2 kết quả bất thường, chuyên gia tìm theo dõi và dùng steroid dự phòng (1–2 mg/kg) trong 1 đến 2 tuần cùng lúc với imatinib khi bắt đầu điều trị.

#### Xuất huyết tiêu hóa

Trong nghiên cứu ở các bệnh nhân GIST không giải phẫu được và/hoặc di căn, đã có báo cáo về tình trạng xuất huyết đường tiêu hóa và xuất huyết trong khối u. Dựa trên các số liệu sẵn có, các bệnh nhân GIST này không có các yếu tố nguy cơ xuất huyết (như kích thước khối u, vị trí khối u, rối loạn đông máu). Do bản chất của bệnh GIST, cần áp dụng các biện pháp chuẩn để kiểm soát tình trạng xuất huyết ở tất cả các bệnh nhân.

#### Hội chứng tiêu khối u

Do có thể xảy ra hội chứng tiêu khối u (TLS), khuyến cáo nên điều trị giảm acid uric trong máu và giảm nước trước khi bắt đầu điều trị bằng imatinib.

#### Các xét nghiệm

Định kỳ kiểm tra công thức máu toàn phần khi điều trị bằng imatinib. Điều trị bệnh nhân CML bằng imatinib cũng gây thiếu tiểu cầu và bạch cầu trung tính. Tuy nhiên, tình trạng thiếu huyết cầu có khuynh hướng liên quan đến giai đoạn bệnh, thường xảy ra ở các bệnh nhân CML tiến triển hoặc nguyên bào cấp hơn là các bệnh nhân CML giai đoạn mạn tính. Có thể dùng hoặc giảm liều điều trị của imatinib.

Nên thường xuyên kiểm tra chức năng gan (transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm) ở các bệnh nhân dùng imatinib.

Các bệnh nhân suy thận nặng như có nồng độ imatinib huyết tương cao hơn các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, có lẽ là do tăng nồng độ huyết tương của alpha-acid glycoprotein (AGP), một protein liên kết imatinib. Nên dùng liều khởi đầu thấp nhất đối với các bệnh nhân suy thận. Các bệnh nhân suy thận cần được điều trị cẩn thận. Có thể giảm liều dùng nếu không dung nạp.

#### Bệnh nhi

Đã có báo cáo về tình trạng chậm phát triển ở các trẻ em và thiếu niên dùng imatinib. Tác dụng lâu dài của việc điều trị kéo dài bằng imatinib đối với sự phát triển của trẻ em chưa được biết rõ. Vì thế nên kiểm soát sự phát triển của trẻ điều trị bằng imatinib.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

#### **Tác dụng phụ trong các nghiên cứu lâm sàng**

<b>Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng</b>	
<i>Không thường gặp:</i>	Nhiễm Herpes, viêm mũi họng, viêm phổi <sup>1</sup> , viêm xoang, viêm tế bào, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, cúm, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm dạ dày ruột, nhiễm khuẩn huyết
<i>Hiếm:</i>	Nhiễm nấm
<b>Khối u lành tính, ác tính và không biết rõ (bao gồm u nang và polyp)</b>	
<i>Hiếm:</i>	Hội chứng tiêu khối u
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
<i>Rất thường gặp:</i>	Thiếu bạch cầu trung tính, thiếu tiểu cầu, thiếu máu
<i>Thường gặp:</i>	Thiếu toàn thể huyết cầu, sốt do thiếu bạch cầu trung tính
<i>Không thường gặp:</i>	Tăng tiểu cầu, thiếu bạch cầu lympho, suy tủy xương, tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh hạch bạch huyết
<i>Hiếm:</i>	Thiếu máu huyết giải
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
<i>Thường gặp:</i>	Chán ăn



<i>Không thường gặp:</i>	Giảm kali huyết, tăng ăn ngon, giảm photphat huyết, giảm ăn ngon, giảm nước, gút, tăng acid uric huyết, tăng calci huyết, tăng đường huyết, giảm natri huyết
<i>Hiếm gặp:</i>	Tăng kali huyết, giảm magnesi huyết
<b>Rối loạn tâm thần</b>	
<i>Thường gặp:</i>	Mất ngủ
<i>Không thường gặp:</i>	Trầm cảm, giảm khả năng tình dục, lo âu
<i>Hiếm gặp:</i>	Trạng thái mơ hồ
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
<i>Rất thường gặp:</i>	Nhức đầu <sup>2</sup>
<i>Thường gặp:</i>	Chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác
<i>Không thường gặp:</i>	Nhức nửa đầu, mất ngủ, ngất, bệnh thần kinh ngoại vi, giảm trí nhớ, đau dây thần kinh hông, hội chứng chân không nghỉ ngơi, run, xuất huyết não.
<i>Hiếm:</i>	Tăng áp suất nội sọ, co giật, viêm thần kinh thị giác
<b>Rối loạn mắt</b>	
<i>Thường gặp:</i>	Phù mí mắt, tăng tiết nước mắt, xuất huyết kết mạc, viêm kết mạc, khô mắt, nhìn mờ
<i>Không thường gặp:</i>	Kích ứng mắt, đau mắt, phù hốc mắt, xuất huyết củng mạc, xuất huyết võng mạc, viêm mi mắt
<i>Hiếm:</i>	Đục thủy tinh thể, glô côm, phù gai thị
<b>Rối loạn tai và tiền đình</b>	
<i>Không thường gặp:</i>	Chóng mặt, ù tai, không nghe được
<b>Rối loạn tim mạch</b>	
<i>Không thường gặp:</i>	Hồi hộp, nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết <sup>3</sup> , phù phổi
<i>Hiếm gặp:</i>	Loạn nhịp, rung nhĩ, ngưng tim, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tràn dịch màng ngoài tim.
<b>Rối loạn mạch máu<sup>4</sup></b>	
<i>Thường gặp:</i>	Đỏ bừng mặt, xuất huyết
<i>Không thường gặp:</i>	Tăng huyết áp, tụ máu, tụ máu dưới màng cứng, lạnh ngoại vi, hạ huyết áp, hội chứng Raynaud.
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	
<i>Thường gặp:</i>	Khó thở, chảy máu cam, ho
<i>Không thường gặp:</i>	Tràn dịch màng phổi <sup>5</sup> , đau hầu họng, viêm họng
<i>Hiếm gặp:</i>	Đau viêm màng phổi, xơ phổi, cao huyết áp động mạch phổi, xuất huyết phổi
<b>Rối loạn đường tiêu hóa</b>	



<i>Rất thường gặp:</i>	Nôn mửa, tiêu chảy, ói mửa, rối loạn tiêu hóa, đau bụng <sup>6</sup>
<i>Thường gặp:</i>	Đầy hơi, căng bụng, trào ngược dạ dày-thực quản, táo bón, khô miệng, viêm dạ dày
<i>Không thường gặp:</i>	Viêm lưỡi, loét miệng, xuất huyết đường tiêu hóa <sup>7</sup> , ợ hơi, phân đen, viêm thực quản, bang, loét dạ dày, phân có máu, viêm môi, khó nuốt, viêm tụy
<i>Hiếm gặp:</i>	Viêm đại tràng, tắc ruột, bệnh viêm ruột
<b>Rối loạn gan mật</b>	
<i>Thường gặp:</i>	Tăng enzym gan
<i>Không thường gặp:</i>	Tăng bilirubin huyết, viêm gan, vàng da
<i>Hiếm:</i>	Suy gan <sup>8</sup> , hoại tử gan
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
<i>Rất thường gặp:</i>	Phù quanh hốc mắt, viêm da/eczema/nổi mẩn đỏ
<i>Thường gặp:</i>	Ngứa, phù mắt, khô da, nổi ban đỏ, rụng tóc, ra mồ hôi trộm, phản ứng mẫn cảm với ánh sáng
<i>Không thường gặp:</i>	Nổi dát sần, thâm tím, tăng tiết mồ hôi, nổi mề đay, bầm máu, có khuynh hướng bị bầm, ít tóc, giảm sắc tố da, viêm da tróc vảy, gãy móng, viêm nang lông, đốm xuất huyết, vảy nến, tăng sắc tố da, da phồng nước
<i>Hiếm gặp:</i>	Bệnh da cấp do bạch cầu trung tính (hội chứng Sweet), đổi màu móng, phù thần kinh mạch, ban đỏ đa hình, viêm mạch máu, hội chứng Stevens-Johnson, nổi ban đỏ toàn thân cấp tính (AGEP)
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	
<i>Rất thường gặp:</i>	Co thắt cơ và chuột rút, đau cơ xương bao gồm đau cơ, đau khớp, đau xương <sup>9</sup>
<i>Thường gặp:</i>	Viêm khớp
<i>Không thường gặp:</i>	Căng cứng cơ và khớp
<i>Hiếm gặp</i>	Yếu cơ, viêm khớp, glôbin cơ niệu kịch phát, bệnh cơ
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
<i>Không thường gặp:</i>	Đau thận, tiểu ra máu, suy thận cấp, tiểu nhiều lần
<b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>	
<i>Không thường gặp:</i>	Chứng vú to ở đàn ông, rối loạn cương dương, đau bụng kinh, kinh nguyệt bất thường, rối loạn tình dục, đau vú, ngực to, phù bìu
<i>Hiếm gặp:</i>	Hoàng thể xuất huyết/nang trứng xuất huyết
<b>Các rối loạn tổng quát và ở vị trí dùng thuốc</b>	
<i>Rất thường gặp:</i>	Giữ nước và phù, mệt mỏi
<i>Thường gặp:</i>	Yếu ớt, sốt, phù toàn thân, lạnh run, cứng đờ



<i>Không thường gặp:</i>	Đau ngực, mệt mỏi
<b>Xét nghiệm</b>	
<i>Rất thường gặp:</i>	Tăng cân
<i>Thường gặp:</i>	Giảm cân
<i>Không thường gặp:</i>	Tăng creatinin, tăng creatinin phosphokinase, tăng lactat dehydrogenase, tăng phosphatase kiềm
<i>Hiếm gặp:</i>	Tăng amylase trong máu

1 Viêm phổi thường được báo cáo ở các bệnh nhân CML biến đổi và bệnh nhân GIST.

2 Nhức đầu thường gặp nhất ở bệnh nhân GIST.

3 Tính theo năm điều trị, các tác dụng phụ trên tim bao gồm suy tim sung huyết thường thấy ở các bệnh nhân CML biến đổi nhiều hơn là bệnh nhân CML mạn.

4 Đờ ẹt mất thường gặp ở bệnh nhân GIST và xuất huyết (khối tụ máu, xuất huyết) thường gặp ở các bệnh nhân GIST và CML biến đổi (CML-AP và CML-BC).

5 Tràn dịch màng phổi thường được báo cáo ở các bệnh nhân GIST và bệnh nhân CML biến đổi (CML-AP và CML-BC) hơn là bệnh nhân CML mạn tính.

6+7 Đau bụng và xuất huyết tiêu hóa thường gặp ở bệnh nhân GIST.

8 Đã có báo cáo vài trường hợp tử vong do suy gan và hoại tử gan.

9 Đau cơ xương và các tác dụng phụ liên quan thường xảy ra ở bệnh nhân CML hơn là bệnh nhân GIST.

**Thông báo cho thầy thuốc những tác dụng không mong muốn có liên hệ đến sự sử dụng thuốc.**

## **SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### Phụ nữ có khả năng sinh sản

Cần khuyến cáo phụ nữ có khả năng sinh sản sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả khi đang điều trị.

### Phụ nữ có thai

Có rất ít số liệu về sử dụng imatinib ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy có độc tính sinh sản, chưa biết nguy cơ cho thai nhi. Chỉ dùng imatinib trong thai kỳ khi thật sự cần thiết. Nếu dùng thuốc trong thai kỳ, cần thông báo cho bệnh nhân biết về các nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

### Phụ nữ cho con bú

Có rất ít thông tin về sự phân bố của imatinib vào sữa mẹ. Các nghiên cứu ở hai phụ nữ cho con bú cho thấy imatinib và chất chuyển hóa hoạt tính có thể phân bố vào sữa mẹ. Ở một bệnh nhân, tỷ lệ nồng độ trong sữa so với huyết tương là 0,5 đối với imatinib và 0,9 đối với chất chuyển hóa, cho thấy chất chuyển hóa phân bố vào sữa nhiều hơn. Tổng nồng độ imatinib và chất chuyển hóa trong lượng sữa trẻ bú tối đa trong ngày ước tính là khoảng 10% liều điều trị. Tuy nhiên, do tác dụng của imatinib liều thấp đối với trẻ sơ sinh chưa được biết rõ, phụ nữ dùng imatinib không nên cho con bú.

## **TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Nên khuyến cáo bệnh nhân là họ có thể bị các tác dụng phụ như chóng mặt, nhìn mờ hoặc buồn ngủ khi điều trị bằng imatinib. Vì vậy, thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC:**

Các hoạt chất có thể làm tăng nồng độ huyết tương của imatinib:

Các chất ức chế hoạt tính của cytochrom P450 CYP3A4 (các chất ức chế protease như indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; thuốc kháng nấm azol gồm ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; một số kháng sinh macrolid như erythromycin, clarithromycin và telithromycin) có thể làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ imatinib. Nồng độ imatinib tăng đáng kể ( $C_{max}$  và AUC trung bình của imatinib tăng thêm 26% và 40% tương ứng) ở những người khỏe mạnh dùng đồng thời 1 liều đơn



ketoconazol (chất ức chế CYP3A4). Nên thận trọng khi dùng imatinib cùng với các chất ức chế CYP3A4.

#### Các hoạt chất làm giảm nồng độ huyết tương của imatinib:

Các chất gây cảm ứng hoạt tính CYP3A4 (như dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidon hoặc *Hypericum perforatum*, cũng được gọi là St. John's Wort) có thể làm giảm đáng kể nồng độ của imatinib, tăng nguy cơ thất bại điều trị. Điều trị trước bằng nhiều liều rifampicin 600 mg, sau đó dùng 1 liều imatinib 400 mg làm giảm  $C_{max}$  và  $AUC_{(0-\infty)}$  ít nhất là 54% và 74% tương ứng, so với các giá trị khi không dùng rifampicin. Nên tránh dùng imatinib đồng thời với rifampicin hoặc các thuốc khác có cảm ứng mạnh CYP3A4.

#### **Các hoạt chất có thể bị thay đổi nồng độ huyết tương do imatinib**

Imatinib làm tăng  $C_{max}$  và AUC trung bình của simvastatin (cơ chất CYP3A4) lên 2 lần và 3,5 lần tương ứng, cho thấy sự ức chế CYP3A4 do imatinib. Vì thế cần thận trọng khi dùng imatinib đồng thời với các cơ chất CYP3A4 có phạm vi điều trị hẹp (như cyclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel và quinidin). Imatinib có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc chuyển hóa CYP3A4 khác (như triazolo-benzodiazepin, dihydropyridin, chất ức chế kênh calci, một số chất ức chế HMG-CoA reductase, nghĩa là các thuốc statin, v.v.).

Do tăng nguy cơ xuất huyết khi dùng đồng thời với imatinib, bệnh nhân dùng thuốc chống đông nên dùng heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin chuẩn, thay vì dùng các dẫn xuất warfarin như coumarin.

*In vitro* imatinib ức chế hoạt tính cytochrom P450 CYP2D6 ở nồng độ tương tự với nồng độ ức chế hoạt tính CYP3A4. Imatinib dùng 400 mg x 2 lần/ngày có tác dụng ức chế sự chuyển hóa của metoprolol qua trung gian CYP2D6,  $C_{max}$  và AUC của metoprolol tăng lên khoảng 23%. Dường như không cần điều chỉnh liều dùng khi dùng imatinib đồng thời với các cơ chất CYP2D6, tuy nhiên nên thận trọng với các cơ chất CYP2D6 có phạm vi điều trị hẹp như metoprolol. Nên theo dõi các bệnh nhân điều trị bằng metoprolol.

*In vitro*, imatinib ức chế O-glucuronid hóa của paracetamol với giá trị  $K_i$  là 58,5 micromol/l. Không thấy sự ức chế này *in vivo* sau khi dùng 400 mg imatinib và 1000 mg paracetamol. Chưa có nghiên cứu với imatinib liều cao hơn và paracetamol.

Vì thế nên thận trọng khi dùng liều cao imatinib và paracetamol đồng thời.

Với các bệnh nhân cắt bỏ tuyến giáp dùng levothyroxin, nồng độ huyết tương của levothyroxin có thể giảm khi dùng đồng thời với imatinib. Nên thận trọng. Tuy nhiên cơ chế tác động vẫn chưa được biết.

Với các bệnh nhân Ph+ ALL, có kinh nghiệm lâm sàng khi dùng imatinib với hóa trị, nhưng tương tác thuốc giữa imatinib và các thuốc hóa trị chưa được hiểu rõ. Các tác dụng phụ của imatinib, như độc tính gan, suy tủy và các tác dụng phụ khác, có thể tăng lên khi dùng đồng thời với L-asparaginase, có thể làm tăng độc tính gan. Vì thế cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng phối hợp imatinib.

#### **QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ:**

Có rất ít kinh nghiệm về sử dụng liều cao hơn liều điều trị khuyến cáo. Vài trường hợp quá liều imatinib đã được báo cáo trong y văn. Thông thường những trường hợp này được báo cáo là "cải thiện" hoặc "bình phục". Các tác dụng được báo cáo ở các liều dùng khác nhau như sau:

##### *Người lớn*

1200 đến 1600 mg (thời gian từ 1 đến 10 ngày): Buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy, nổi mẩn đỏ, phù, mệt mỏi, đau cơ, thiếu tiểu cầu, thiếu toàn thể huyết cầu, đau bụng, nhức đầu, giảm ăn ngon.

1800 đến 3200 mg (dùng đến 3200 mg/ngày x 6 ngày): Yếu, đau cơ, tăng creatin phosphokinase, tăng bilirubin, đau đường tiêu hóa.



6400 mg (liều đơn): Một trường hợp báo cáo trong y văn về một bệnh nhân bị buồn nôn, ói mửa, đau bụng, sốt, sưng mắt, giảm bạch cầu trung tính, tăng transaminase.  
8 đến 10 g (liều đơn): Có báo cáo bị ói mửa và đau đường tiêu hóa.

**Bệnh nhi**

Một bé trai 3 tuổi uống 1 liều 400 mg bị ói, tiêu chảy và chán ăn, một bé trai 3 tuổi khác uống 1 liều 980 mg bị giảm bạch cầu và tiêu chảy.

Khi dùng quá liều, cần theo dõi bệnh nhân và điều trị triệu chứng phù hợp.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng. **Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.**

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất

**ĐÓNG GÓI:** 6 vỉ x 10 viên nén

Sản xuất tại:

**JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

*Địa chỉ:* 7, Cheongganggachang-ro, Baegam myeon, Cheoin-gu,  
Yongin-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

Tel: 82-31-332-4457 Fax: 82-31-333-0337



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*