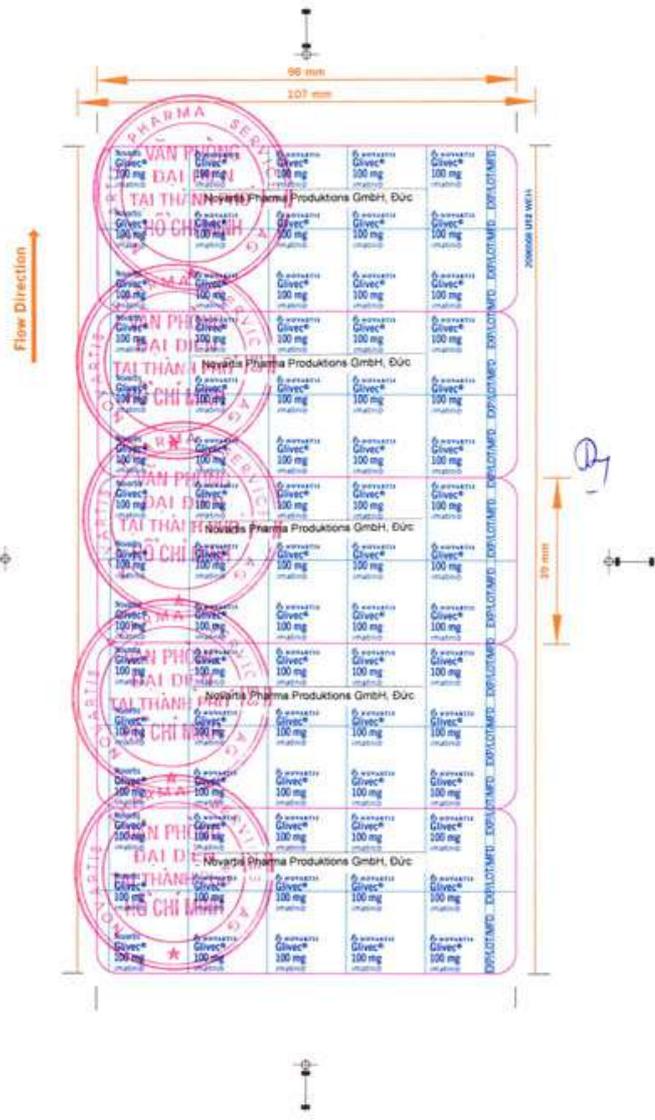


VarnishFree              InkSmart	
Huru Systems Private Limited Huru Plaza, New No. 34, Old No. 15, Tropic Road, Singapore 605015 Tel. + 65-4342288 ext. 700 Fax. + 65-4342287 ext. 6000	
Live Text:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes / <input type="checkbox"/> No
WO:	1056429
Comp. Description:	FR GLIVEC PCT 100MG U/2
Comp. No. New:	2147325 U/12 WEH
Comp. No. Old:	2102341 U/12 WEH
Format/Dimension:	45x42x105 mm
Tech. Drawing No.:	2147325
Min. Font Size Text:	8 pt
Proof No.:	1 31.1.2014 Srichar
Braille:	n.a.
Production Site:	Wahr
CTM:	Giembotzki S.
Printing Colours:	PANTONE 314 C, PANTONE 136 C, PANTONE 179 C, PANTONE 452 C, PANTONE Warm Gray 11 C
Technical Colours:	Coloring, VarnishFree
<b>! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !</b>	



(Handwritten signature)

<b>NOVARTIS</b>		<b>H&amp;M</b>		Approval Box and Ready for Print Box only to be used in case ANP is not used. Checking against manuscript according to SOP-002667. To be signed by AwOps.	
Typesetting Order/CTM-Owner: 430075/Kustomer M.		H&M Systems Private Limited		Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.  Smallest font size: 5.41 pt Text (News Gothic MT (alic) Smallest font size: 6 pt Date (Helvetica Neue Roman) Smallest verticalized text: n.a.	
Material no.: 2096568 U12 WEH		Colour/Text: 293 C Blue			
Replaced No.: n.a.		Colour/Novartis logo: 293 C Blue			
Product: Foil GLIVEC PCT 100MG 6X10 U12		Colour/Dosage: 293 C Blue			
ISD-Code: U12		Colour/Product logo: n.a.			
Code-no.: n.a. Code Type: n.a.		Colour/Product logo: n.a.			
Edge Marks: n.a.		Colour/Addition: n.a.			
Dimension: 30 x 98 mm		Colour/Technical: Orange, Green, Blue			
Drawing no.: 2096568		Perforation: n.a.			
Proof date: 28.03.2012		Receiving Plant: Wehr			
Used fonts: Helvetica, Helvetica Neue Roman, News Gothic MT-Boot, News Gothic MT-alic, News Gothic MT-Pro-Cond, News Gothic MT-Pro-Boot Cond					
This information was compiled with utmost care and on completion was subjected to strict internal checks. However, the handling of data always involves a certain degree of risk and the impossibility of error cannot be guaranteed. Therefore we would ask you to check the proof thoroughly. H&M assumes no liability for errors identified only after print approval has been given.					

**TVT compatible**

Yes  No

19 07/54

NN 20517



Rx - Thuốc bán theo đơn

### Glivec® 100 mg

Thuốc ức chế Protein-tyrosine kinase

#### MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Hoạt chất: Imatinib.

Mỗi viên nén bao phim Glivec 100 mg chứa 100 mg imatinib (dưới dạng mesylate).

Viên nén bao phim Glivec 100 mg có thể bề được: Viên nén bao phim màu vàng rất đậm đến màu cam hơi nâu, hình tròn, có khắc chữ "NVR" và chữ "SA" trên một mặt và một vạch trên mặt kia.

Danh mục đầy đủ các tá dược, xem phần TÁ DƯỢC.

#### CHỈ ĐỊNH

Glivec được chỉ định để:

- điều trị bệnh nhân người lớn và trẻ em trên 2 tuổi bị bệnh bạch cầu tủy mạn với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph + CML) mới được chẩn đoán (để sử dụng cho bệnh nhi xin xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).
- điều trị bệnh nhân người lớn và trẻ em trên 2 tuổi bị bệnh bạch cầu tủy mạn với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph + CML) trong cơn nguyên bào, giai đoạn tăng tốc hoặc giai đoạn mạn tính sau khi đã thất bại với điều trị interferon-alpha (để sử dụng cho bệnh nhi xin xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).
- điều trị phối hợp với hóa trị liệu cho bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph+ ALL) mới được chẩn đoán.
- điều trị bệnh nhân người lớn bị bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính tái phát hoặc kháng lại khi dùng đơn trị liệu.
- điều trị bệnh nhân người lớn bị bệnh loạn sản tủy/rối loạn tăng sinh tủy xương (MDS/MPD) có liên quan tới sự sắp xếp lại gen của thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR).
- điều trị bệnh nhân người lớn bị bệnh lý dưỡng bào hệ thống (SM) không có đột biến D816V c-Kit hoặc chưa biết tình trạng đột biến c-Kit.
- điều trị bệnh nhân người lớn bị hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES) và/hoặc bệnh bạch cầu mạn tế bào ái toan (CEL).
- điều trị bệnh nhân người lớn bị u mô đệm dạ dày ruột (GIST) ác tính với c-Kit + (CD117) không thể cắt bỏ và/hoặc đã di căn.
- điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân người lớn sau phẫu thuật cắt bỏ GIST c-Kit+.
- điều trị bệnh nhân người lớn sarcom sợi bì lỗi (DFSP) không thể cắt bỏ, tái phát và/hoặc đã di căn.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị nên được bắt đầu khi thích hợp bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị bệnh nhân bị các u ác tính về huyết học và các sarcom ác tính.

Nên uống liều được kê đơn cùng với bữa ăn và một ly nhiều nước để giảm thiểu nguy cơ rối loạn tiêu hóa. Liều 400 mg hoặc 600 mg nên dùng một lần/ngày trong khi liều 800 mg/ngày nên dùng viên 400 mg, 2 lần/ngày, vào buổi sáng và buổi tối.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt viên nén bao phim, có thể hòa viên nén vào một ly nước hoặc nước táo. Số viên cần dùng nên được cho vào một lượng thức uống thích hợp (khoảng 50 mL cho 1 viên 100 mg và 200 mL cho 1 viên 400 mg) và khuấy bằng muỗng. Hỗn dịch phải được dùng ngay sau khi viên nén đã tan rã hoàn toàn.

Cần tiếp tục điều trị chừng nào vẫn còn có lợi cho bệnh nhân.

Theo dõi đáp ứng với Glivec ở những bệnh nhân Ph+CML nên được tiến hành thường xuyên và khi có điều chỉnh liều pháp điều trị, để xác định đáp ứng dưới mức tối ưu, việc mất đáp ứng với điều trị, việc bệnh nhân tuân thủ kém, hoặc tương tác thuốc-thuốc có thể xảy ra. Kết quả theo dõi sẽ hướng dẫn cách xử trí CML thích hợp.

### Đối tượng bệnh nhân thông thường

#### Liều dùng đối với bệnh CML

Liều Glivec khuyến cáo là 400 mg/ngày đối với bệnh nhân người lớn bị bệnh CML giai đoạn mạn tính và 600 mg/ngày đối với bệnh nhân trong giai đoạn tăng tốc hoặc cơn nguyên bào.

Có thể xem xét tăng liều từ 400 mg đến 600 mg hoặc 800 mg ở bệnh nhân bị bệnh giai đoạn mạn tính, hoặc từ 600 mg đến tối đa 800 mg/ngày ở bệnh nhân trong giai đoạn tăng tốc hoặc cơn nguyên bào khi không có phản ứng phụ nặng với thuốc và giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu nặng không liên quan đến bệnh bạch cầu trong những tình trạng sau đây: tiến triển bệnh (ở bất kỳ thời điểm nào), không đạt được đáp ứng huyết học thỏa đáng sau ít nhất 3 tháng điều trị, không đạt được đáp ứng di truyền học tế bào sau 12 tháng điều trị, hoặc mất đáp ứng về huyết học và/hoặc di truyền học tế bào đã đạt được trước đây.

Liều dùng cho trẻ em trên 2 tuổi:

Liều dùng cho trẻ em nên dựa trên diện tích bề mặt cơ thể ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Liều  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ngày được khuyến cáo cho trẻ em bị CML giai đoạn mạn tính và giai đoạn tiến triển (không được vượt quá tổng liều 600 mg/ngày). Có thể điều trị một liều 1 lần/ngày hoặc một cách khác là liều hàng ngày có thể chia làm 2 lần dùng - một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SANG).

#### Liều dùng đối với bệnh Ph+ ALL

Liều Glivec khuyến cáo là 600 mg/ngày cho bệnh nhân người lớn bị Ph+ ALL.

Liều dùng cho trẻ em:

Liều dùng cho trẻ em nên dựa trên diện tích bề mặt cơ thể ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Liều  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ngày được khuyến cáo cho trẻ em bị Ph+ALL (không được vượt quá tổng liều 600 mg/ngày). Có thể điều trị một liều 1 lần/ngày.

#### Liều dùng đối với bệnh MDS/MPD

Liều Glivec khuyến cáo là 400 mg/ngày cho bệnh nhân người lớn bị MDS/MPD.

#### Liều dùng đối với bệnh SM

Liều Glivec khuyến cáo là 400 mg/ngày cho bệnh nhân người lớn bị SM không có đột biến D816V c-Kit hoặc tình trạng đột biến không rõ hoặc không đáp ứng đầy đủ với các trị liệu khác.

Đối với bệnh nhân bị SM kết hợp với tăng bạch cầu ưa eosin, một bệnh huyết học theo dòng có liên quan đến fusion kinase FIP1L1-PDGFR-alpha, liều khởi đầu 100 mg/ngày được khuyến cáo. Việc tăng liều từ 100 mg lên 400 mg cho những bệnh nhân này có thể được xem xét khi không bị các tác dụng phụ của thuốc, nếu việc đánh giá cho thấy rằng đáp ứng với điều trị là chưa đầy đủ.

#### Liều dùng đối với bệnh HES/CEL

Liều Glivec khuyến cáo là 400 mg/ngày cho bệnh nhân người lớn bị HES/CEL.

Đối với bệnh nhân bị HES/CEL với FIP1L1-PDGFR-alpha fusion kinase đã được chứng minh, liều khởi đầu 100 mg/ngày được khuyến cáo. Việc tăng liều từ 100 mg lên 400 mg cho những bệnh nhân này có thể được xem xét khi không bị các tác dụng phụ của thuốc, nếu việc đánh giá cho thấy rằng đáp ứng với điều trị là chưa đầy đủ.

#### Liều dùng đối với bệnh GIST

Liều Glivec khuyến cáo là 400 mg/ngày cho bệnh nhân người lớn bị GIST ác tính không thể cắt bỏ và/hoặc đã di căn.

Có thể xem xét tăng liều từ 400 mg đến 600 mg hoặc 800 mg cho bệnh nhân khi không có các phản ứng phụ với thuốc nếu đánh giá thấy đáp ứng điều trị không đầy đủ.

Liều Glivec khuyến cáo là 400 mg/ngày để điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân người lớn sau phẫu thuật cắt bỏ GIST. Thời gian điều trị tối thiểu được khuyến cáo là 36 tháng.

Thời gian điều trị tối ưu với Glivec cho điều trị hỗ trợ chưa được rõ.

#### Liều dùng đối với bệnh DFSP

Liều Glivec khuyến cáo là 800 mg/ngày cho bệnh nhân người lớn bị DFSP.

#### Điều chỉnh liều đối với các phản ứng phụ của thuốc

##### Phản ứng phụ của thuốc không thuộc huyết học

Nếu xảy ra một phản ứng phụ của thuốc không thuộc huyết học ở mức độ nặng khi dùng Glivec, phải ngừng điều trị cho đến khi biến cố này được giải quyết. Sau đó có thể điều trị trở lại khi thích hợp tùy thuộc vào độ nặng ban đầu của phản ứng phụ đó.

Nếu nồng độ bilirubin tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (IULN) hoặc transaminase gan tăng hơn 5 lần IULN, phải ngừng Glivec cho đến khi nồng độ bilirubin trở về < 1,5 lần IULN và nồng độ transaminase trở về < 2,5 lần IULN. Sau đó có thể tiếp tục điều trị Glivec với liều hàng ngày đã được giảm. Ở người lớn, nên giảm liều từ 400 mg xuống 300 mg, hoặc từ 600 mg xuống 400 mg, hoặc từ 800 mg xuống 600 mg, và đối với trẻ em từ 340 mg/m<sup>2</sup>/ngày xuống 260 mg/m<sup>2</sup>/ngày.

##### Phản ứng phụ của thuốc về huyết học

Khuyến cáo giảm liều hoặc ngừng điều trị đối với giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu nặng được biểu thị trong bảng dưới đây.

**Bảng 1** Điều chỉnh liều đối với giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu

SM kết hợp với tăng bạch cầu ưa eosin và HES/CEL có FIP1L1-PDGFR-alpha fusion kinase (liều khởi đầu 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	1. Ngừng dùng Glivec cho đến khi ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L và tiểu cầu ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /L. 2. Điều trị trở lại bằng Glivec với liều trước đây (tức là trước khi xảy ra phản ứng phụ nặng với thuốc).
---	---	---

CML giai đoạn mạn tính, MDS/MPD, HES/CEL và GIST (liều khởi đầu 400 mg)	ANC < 1,0 x10 <sup>9</sup> /L và/hoặc tiểu cầu < 50 x10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ngừng dùng Glivec cho đến khi ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L và tiểu cầu ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Điều trị trở lại bằng Glivec với liều trước đây (tức là trước khi xảy ra phản ứng phụ nặng).</li> <li>3. Trong trường hợp xuất hiện lại ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L và/hoặc tiểu cầu &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, lặp lại bước 1 và điều trị lại bằng Glivec với liều đã giảm xuống 300 mg.</li> </ol>
CML giai đoạn mạn tính ở bệnh nhi (liều dùng 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x10 <sup>9</sup> /L và/hoặc tiểu cầu < 50 x10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ngừng dùng Glivec cho đến khi ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L và tiểu cầu ≥ 75 x10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Điều trị trở lại bằng Glivec với liều trước đây (tức là trước khi xảy ra phản ứng phụ nặng)</li> <li>3. Trong trường hợp xuất hiện lại ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L và /hoặc tiểu cầu &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, lặp lại bước 1 và điều trị lại bằng Glivec với liều đã giảm xuống 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
CML giai đoạn tăng tốc và cơn nguyên bào và Ph+ ALL (liều khởi đầu 600 mg <sup>c</sup> )	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x10 <sup>9</sup> /L và/hoặc tiểu cầu < 10 x10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kiểm tra xem liệu giảm tế bào máu có liên quan đến bệnh bạch cầu hay không (chọc dò hoặc sinh thiết tủy xương).</li> <li>2. Nếu giảm tế bào máu không liên quan đến bệnh bạch cầu, giảm liều Glivec xuống 400 mg<sup>d</sup>.</li> <li>3. Nếu giảm tế bào máu kéo dài trong 2 tuần, giảm liều thêm xuống 300 mg<sup>d</sup>.</li> <li>4. Nếu giảm tế bào máu kéo dài trong 4 tuần và vẫn không liên quan đến bệnh bạch cầu, ngừng dùng Glivec cho đến khi ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L và tiểu cầu ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L, sau đó điều trị trở lại với liều 300 mg<sup>d</sup>.</li> </ol>
DFSP (liều khởi đầu 800 mg)	ANC < 1,0 x10 <sup>9</sup> /L và/hoặc tiểu cầu < 50 x10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ngừng dùng Glivec đến khi ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L và tiểu cầu ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Điều trị trở lại bằng Glivec với liều 600 mg.</li> <li>3. Trong trường hợp xuất hiện lại ANC &lt; 1,0 x10<sup>9</sup>/L và /hoặc tiểu cầu &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, lặp lại bước 1 và điều trị lại bằng Glivec với liều đã giảm xuống 400 mg.</li> </ol>

ANC = số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính

<sup>a</sup> xảy ra sau ít nhất 1 tháng điều trị

<sup>b</sup> hoặc 260 mg/m<sup>2</sup> ở trẻ em

<sup>c</sup> hoặc 340 mg/m<sup>2</sup> ở trẻ em

<sup>d</sup> hoặc 200 mg/m<sup>2</sup> ở trẻ em

### Đối tượng đặc biệt

#### Trẻ em

Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng Glivec cho trẻ em dưới 2 tuổi bị CML và trẻ em dưới 1 tuổi bị Ph+ ALL. Có rất ít đến không có kinh nghiệm về việc sử dụng Glivec cho trẻ em ở các chỉ định khác.

Liều dùng cho trẻ em nên dựa trên diện tích bề mặt cơ thể ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Liều  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ngày được khuyến cáo cho trẻ em bị CML và Ph+ ALL giai đoạn mạn tính và giai đoạn tiến triển (không được vượt quá tổng liều  $600 \text{ mg}/\text{ngày}$ ). Có thể điều trị một liều 1 lần/ngày trong chỉ định CML và Ph+ALL. Đối với chỉ định CML liều hàng ngày có thể chia làm 2 lần dùng - một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG).

#### Suy gan

Imatinib được chuyển hóa chủ yếu bởi gan. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ, trung bình hoặc nặng nên dùng liều thấp nhất được khuyến cáo là  $400 \text{ mg}/\text{ngày}$ . Liều này có thể giảm xuống nếu không được dung nạp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC và DƯỢC LÝ LÂM SÀNG).

#### Giảm chức năng thận

Imatinib và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết không đáng kể qua thận. Những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận hoặc đang thẩm phân có thể dùng liều khởi đầu thấp nhất được khuyến cáo là  $400 \text{ mg}/\text{ngày}$  (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG). Tuy nhiên, khuyến cáo thận trọng đối với những bệnh nhân này. Liều này có thể giảm xuống nếu không được dung nạp. Nếu được dung nạp, liều có thể tăng lên nếu thiếu hiệu quả (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

#### Bệnh nhân cao tuổi

Không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về dược động học liên quan đến tuổi ở bệnh nhân người lớn trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm trên 20% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Không cần liều khuyến cáo đặc biệt cho bệnh nhân cao tuổi.

### CHÔNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của tá dược.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**

**Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.**

Khi dùng phối hợp Glivec với các thuốc khác, có khả năng xảy ra tương tác thuốc. Cần thận trọng khi sử dụng Glivec cùng với rifampicin hoặc các thuốc kích thích mạnh CYP3A4 khác, ketoconazole hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, cơ chất của CYP3A4 có cửa sổ điều trị hẹp (ví dụ cyclosporin hoặc pimeozide) hoặc cơ chất CYP2C9 có cửa sổ điều trị hẹp (ví dụ warfarin và dẫn chất coumarin khác) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

#### Suy giáp

Đã có báo cáo về các trường hợp suy giáp trên lâm sàng ở bệnh nhân cắt tuyến giáp đang dùng levothyroxine thay thế trong khi điều trị bằng Glivec. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ hormon kích thích tuyến giáp (TSH) ở những bệnh nhân này.

### Nhiễm độc gan

Ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan (nhẹ, trung bình hoặc nặng), phải theo dõi chặt chẽ công thức máu ngoại vi và các enzyme gan (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC, DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**).

Khi Glivec được kết hợp với hóa liệu pháp liều cao, đã quan sát thấy độc tính gan thoáng qua dưới dạng tăng transaminase và tăng bilirubin máu. Hơn nữa, đã có những báo cáo không thường gặp về suy gan cấp. Khuyến cáo theo dõi chức năng gan trong trường hợp Glivec được kết hợp với các phác đồ hóa trị liệu đã biết là có liên quan với rối loạn chức năng gan (xem phần **TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC**).

### Ở dịch

Đã có báo cáo về ở dịch nặng (tràn dịch màng phổi, phù, phù phổi, cổ trướng và phù nề mắt) trong khoảng 2,5% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn mới được chẩn đoán đang dùng Glivec. Vì vậy, bệnh nhân nên được cân đều đặn. Phải kiểm tra cẩn thận hiện tượng tăng cân nhanh bất thường và nếu cần nên tiến hành các biện pháp chăm sóc hỗ trợ và điều trị thích hợp. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ các biến cố này tăng lên ở bệnh nhân cao tuổi và những người có tiền sử về bệnh tim.

### Bệnh nhân bị bệnh tim hoặc suy thận

Bệnh nhân bị bệnh tim, có các yếu tố nguy cơ suy tim hoặc có tiền sử suy thận phải được kiểm soát chặt chẽ và bất cứ bệnh nhân nào có dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với suy tim hoặc suy thận đều phải được đánh giá và điều trị.

Ở những bệnh nhân bị hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES) với sự thâm nhiễm ын của tế bào HES vào trong cơ tim, các trường hợp riêng lẻ bị **sốc tim/rối loạn chức năng thất trái** có liên quan đến sự mất hạt tế bào HES khi khởi đầu điều trị bằng Glivec. Tình trạng này được báo cáo là phục hồi với điều trị bằng steroid toàn thân, các biện pháp hỗ trợ tuần hoàn và ngừng Glivec tạm thời. Bệnh loạn sản tủy (MDS)/rối loạn tăng sinh tủy xương (MPD) và u dưỡng bào hệ thống có thể kết hợp với các mức bạch cầu ái toan cao. Do đó làm siêu âm tim và xác định troponin huyết thanh phải được xem xét ở những bệnh nhân bị HES/CEL, và những bệnh nhân bị MDS/MPD hoặc SM kết hợp với các mức bạch cầu ái toan cao. Nếu có bất thường, nên xem xét việc dùng dự phòng steroid toàn thân (1 – 2 mg/kg) trong 1 – 2 tuần đồng thời với Glivec khi bắt đầu điều trị.

### Xuất huyết tiêu hóa

Trong các nghiên cứu giai đoạn III về GIST trên bệnh nhân bị GIST ác tính không thể cắt bỏ hoặc đã di căn đã có 211 bệnh nhân (12,9%) được báo cáo có xuất huyết mức độ 3/4 ở vị trí bất kỳ. Trong nghiên cứu giai đoạn II trên các bệnh nhân bị GIST ác tính không thể cắt bỏ hoặc đã di căn (nghiên cứu B2222), tám bệnh nhân (5,4%) bị xuất huyết tiêu hóa và bốn bệnh nhân (2,7%) bị xuất huyết ở khối u. Tùy thuộc vào vị trí giải phẫu của thương tổn khối u mà xuất huyết khối u là xuất huyết trong bụng hoặc trong gan. Các vị trí trong đường tiêu hóa của khối u có thể góp phần vào các báo cáo về chảy máu đường tiêu hóa ở nhóm bệnh nhân này. Bên cạnh đó, giãn mạch máu hang vị (GAVE), một nguyên nhân hiếm gặp gây xuất huyết tiêu hóa, đã được báo cáo trong kinh nghiệm hậu mãi với các bệnh nhân CML, ALL và một số bệnh khác. Do đó các bệnh nhân cần được kiểm tra các triệu chứng của đường tiêu hóa khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị bằng Glivec. Khi cần, có thể cân nhắc việc ngưng dùng Glivec (xem phần **TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC**).

### Hội chứng ly giải khối u

Các trường hợp hội chứng ly giải khối u (TLS) đã được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị bằng Glivec. Do có thể xuất hiện TLS, khuyến cáo nên điều trị tình trạng mất nước có ý nghĩa lâm sàng và điều trị nồng độ acid uric cao trước khi bắt đầu điều trị bằng Glivec (xem phần **TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC**).

### Tái hoạt viêm gan B

Sự tái hoạt hóa viêm gan B có thể xảy ra ở những bệnh nhân nhiễm vi rút này mạn tính sau khi sử dụng một chất ức chế tyrosin kinase (TKI) BCR-ABL, ví dụ như imatinib. Một vài trường hợp có liên quan đến việc sử dụng nhóm thuốc BCR-ABL TKI dẫn đến suy gan cấp hoặc viêm gan tối cấp dẫn đến phải ghép gan hoặc tử vong (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**).

Bệnh nhân nên được xét nghiệm phát hiện nhiễm vi rút viêm gan B trước khi khởi đầu điều trị bằng imatinib. Những bệnh nhân hiện tại đang sử dụng imatinib nên được xét nghiệm ban đầu về nhiễm vi rút viêm gan B để xác định những người nhiễm vi rút mạn tính. Nên hỏi ý kiến các chuyên gia về bệnh gan và điều trị viêm gan B trước khi khởi đầu điều trị ở bệnh nhân có huyết thanh dương tính với vi rút viêm gan B (kể cả những người bị viêm gan thể hoạt động) và bệnh nhân có xét nghiệm dương tính với vi rút viêm gan B trong quá trình trị liệu. Những người mang vi rút viêm gan B cần điều trị bằng imatinib nên được theo dõi chặt chẽ để phát hiện các triệu chứng và dấu hiệu của nhiễm vi rút viêm gan B thể hoạt động trong suốt quá trình trị liệu và vài tháng sau khi chấm dứt trị liệu.

### Xét nghiệm

Phải tiến hành làm công thức máu toàn phần thường xuyên trong thời gian điều trị bằng Glivec. Việc điều trị bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn bằng Glivec có liên quan với giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, sự giảm tế bào máu này phụ thuộc vào giai đoạn bệnh được điều trị và thường gặp hơn ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn giai đoạn tăng tốc hoặc cơn nguyên bào so với những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn giai đoạn mạn tính. Có thể ngừng điều trị bằng Glivec hoặc giảm liều như đã khuyến cáo trong phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**.

Phải theo dõi chức năng gan đều đặn (transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm) ở bệnh nhân đang dùng Glivec. Như đã khuyến cáo trong phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**, phần **Phản ứng phụ** của thuốc không thuộc huyết học, những bất thường về xét nghiệm này phải được xử trí bằng cách ngừng dùng và/hoặc giảm liều điều trị Glivec.

Glivec và các chất chuyển hóa của nó không được bài tiết qua thận ở một mức độ đáng kể. Hệ số thanh thải Creatinin (CrCL) được biết là giảm theo tuổi, nhưng tuổi không ảnh hưởng đáng kể đến động học của Glivec. Ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, sự tồn lưu imatinib trong huyết tương dường như cao hơn so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, có lẽ là do nồng độ alpha-acid glycoprotein (AGP) trong huyết tương - là một protein gắn với imatinib, tăng lên ở những bệnh nhân này. Không có sự tương quan giữa nồng độ imatinib và mức độ suy giảm chức năng thận phân loại bằng cách đo hệ số thanh thải creatinin (CrCL), giữa các bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nhẹ (CrCL: 40-59 ml/phút) và nặng (CrCL: < 20 ml/phút). Tuy nhiên, như đã khuyến cáo trong phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**, có thể giảm liều Glivec khởi đầu nếu không được dung nạp.

### Trẻ em và thiếu niên

Đã có các báo cáo ca bệnh về chậm tăng trưởng xảy ra ở trẻ em và thiếu niên dùng Glivec. Chưa biết rõ ảnh hưởng lâu dài khi điều trị dài ngày bằng Glivec trên tăng trưởng của trẻ em. Vì thế, khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ sự tăng trưởng của trẻ em khi điều trị bằng Glivec (xem phần **TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC**).

### LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Đã có các báo cáo về tai nạn khi lái xe ở các bệnh nhân dùng Glivec. Trong khi hầu hết các báo cáo này không bị nghi ngờ là gây ra bởi Glivec, bệnh nhân nên được khuyến cáo rằng họ có thể bị các tác dụng không mong muốn như là chóng mặt, nhìn mờ, hoặc ngủ gá trong khi dùng Glivec. Vì thế, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

## PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC

### Tóm tắt về độ an toàn

Đặc tính chung về an toàn của Glivec trong sử dụng lâm sàng trên người đã được mô tả rõ qua hơn 12 năm kinh nghiệm sử dụng Glivec. Trong quá trình phát triển lâm sàng, phần lớn bệnh nhân trải qua các phản ứng phụ tại một số thời điểm. Các phản ứng phụ của thuốc thường gặp nhất (>10%) được báo cáo là: giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu, đau đầu, rối loạn tiêu hóa, phù, tăng cân, buồn nôn, nôn, chuột rút, đau cơ xương, tiêu chảy, phát ban, mệt mỏi, và đau bụng. Các phản ứng từ nhẹ đến trung bình, và chỉ có 2 đến 5% bệnh nhân phải ngừng điều trị vĩnh viễn do các phản ứng liên quan đến thuốc.

Độ an toàn của Glivec ở bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh bạch cầu Ph+ là tương tự nhau.

Sự khác nhau về đặc tính an toàn giữa bệnh bạch cầu Ph+ và khối u đặc là tỉ lệ ức chế tủy xương cao hơn và mức độ nghiêm trọng hơn trong bệnh bạch cầu Ph+, và xuất huyết đường tiêu hóa và xuất huyết trong các khối u ở bệnh nhân GIST và hầu như chắc chắn là do các yếu tố liên quan đến bệnh. Ức chế tủy xương, các phản ứng phụ ở đường tiêu hóa, phù và phát ban thường gặp ở hai nhóm bệnh nhân này. Các tình trạng bệnh lý của đường tiêu hóa khác, như là tắc nghẽn đường tiêu hóa, thủng và loét, dường như xuất hiện chuyển biệt theo chỉ định. Các phản ứng phụ nổi bật khác đã được quan sát thấy sau khi dùng Glivec, và có thể có quan hệ nhân quả, bao gồm nhiễm độc gan, suy thận cấp, giảm phosphate huyết, phản ứng bất lợi nghiêm trọng về đường hô hấp, hội chứng ly giải khối u và chậm tăng trưởng ở trẻ em.

Có thể cần phải điều chỉnh liều lượng, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của phản ứng. Rất ít trường hợp phải ngừng thuốc do các phản ứng phụ của thuốc.

Các phản ứng bất lợi (Bảng 2 và Bảng 3) được liệt kê theo tiêu đề về tần suất, đầu tiên là hay gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: *Rất thường gặp* ( $\geq 1/10$ ), *thường gặp* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *ít gặp* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *hiếm gặp* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), *rất hiếm gặp* ( $< 1/10.000$ ) *kể cả các báo cáo riêng lẻ*. Các phản ứng bất lợi và tần suất của chúng được báo cáo trong Bảng 2 dựa trên các nghiên cứu đăng ký cho CML và GIST.

### Bảng 2 Các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng cho CML và GIST

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Ít gặp:	Bệnh zona (herpes zoster), herpes simplex, viêm mũi-họng, viêm phổi, viêm xoang, viêm mô tế bào, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, cúm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm dạ dày ruột, nhiễm khuẩn huyết.
Hiếm gặp:	Nhiễm nấm
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất thường gặp:	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu.
Thường gặp:	Giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính có sốt.
Ít gặp:	Tăng tiểu cầu, giảm tế bào lympho, suy tủy xương, tăng bạch cầu ái toan, hạch lớn.
Hiếm gặp:	Thiếu máu tán huyết.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp:	Chán ăn.
Ít gặp:	Giảm kali huyết, tăng cảm giác thèm ăn, giảm photphat huyết, giảm cảm giác thèm ăn, mất nước, bệnh gút, tăng acid uric huyết, tăng canxi huyết, tăng đường huyết, giảm natri huyết.

Hiếm gặp:	Tăng kali huyết, giảm magesi huyết.
<b>Rối loạn tâm thần</b>	
Thường gặp:	Mất ngủ.
Ít gặp:	Trầm cảm, giảm dục năng, lo âu.
Hiếm gặp:	Lú lẫn.
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Rất thường gặp:	Nhức đầu <sup>2</sup> .
Thường gặp:	Chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác, giảm cảm giác.
Ít gặp:	Đau nửa đầu, mất ngủ, ngất, bệnh thần kinh ngoại biên, giảm trí nhớ, đau dây thần kinh tọa, hội chứng chân không yên, run, xuất huyết não.
Hiếm gặp:	Tăng áp lực nội sọ, cơ giât, viêm dây thần kinh thị giác.
<b>Rối loạn mắt</b>	
Thường gặp:	Phù mi mắt, tăng tiết nước mắt, xuất huyết kết mạc, viêm kết mạc, khô mắt, nhìn mờ.
Ít gặp:	Kích ứng mắt, đau mắt, phù hốc mắt, xuất huyết củng mạc, xuất huyết võng mạc, viêm bờ mi, phù hoàng điểm.
Hiếm gặp:	Đục thủy tinh thể, glaucoma, phù gai thị.
<b>Rối loạn tai và mê đạo</b>	
Ít gặp:	Chóng mặt, ù tai, điếc.
<b>Rối loạn tim</b>	
Ít gặp:	Đánh trống ngực, tim đập nhanh, suy tim, xung huyết <sup>3</sup> , phù phổi.
Hiếm gặp:	Loạn nhịp, rung tâm nhĩ, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tràn dịch màng ngoài tim.
<b>Rối loạn mạch</b>	
Thường gặp:	Đỏ bừng mặt, xuất huyết.
Ít gặp:	Tăng huyết áp, khối tụ máu, tụ máu dưới màng cứng lạnh chi, hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud.
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Thường gặp:	Khô thở, chảy máu cam, ho.
Ít gặp:	Tràn dịch màng phổi <sup>5</sup> , đau họng-thanh quản, viêm họng.
Hiếm gặp:	Đau kiểu viêm màng phổi, xơ phổi, tăng áp động mạch phổi, xuất huyết phổi.
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Rất thường gặp:	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, khó tiêu, đau bụng <sup>6</sup> .
Thường gặp:	Đầy hơi, chướng bụng, trào ngược dạ dày thực quản, táo bón, khó miêng, viêm da dày.
Ít gặp:	Viêm miệng, loét miệng, xuất huyết tiêu hóa <sup>7</sup> , ợ hơi, tiêu phân đen, viêm thực quản, cổ trướng, loét dạ dày, nôn ra máu, viêm mũi, khó nuốt, viêm tụy.

Hiếm gặp:	Viêm kết tràng, tắc ruột, bệnh viêm ruột.
<b>Rối loạn gan-mật</b>	
Thường gặp:	Tăng men gan.
Ít gặp:	Tăng bilirubin máu, viêm gan, vàng da.
Hiếm gặp:	Suy gan <sup>o</sup> , hoại tử gan <sup>o</sup> .
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Rất thường gặp:	Phù quanh hốc mắt, viêm da/eczema/ban.
Thường gặp:	Ngứa, phù mắt, khô da, ban đỏ, rụng tóc, đổ mồ hôi về đêm, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.
Ít gặp:	Ban mụn mủ, thâm tím, tăng tiết mồ hôi, nổi mề đay, bầm máu, dễ bị bầm máu, ít lông, giảm sắc tố da, viêm da tróc vảy, gãy móng, viêm nang lông, đốm xuất huyết, vảy nến, ban xuất huyết, tăng sắc tố da, ban bóng nước.
Hiếm gặp:	Bệnh da cấp có nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính có sốt (hội chứng Sweet), móng bạc màu, phù thần kinh mạch, ban mụn nước, hồng ban đa dạng, viêm mạch quá mẫn (leukocytoclastic vasculitis), hội chứng Stevens-Johnson, phát ban dạng mũ toàn thân cấp (AGEP).
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	
Rất thường gặp:	Cơ thất cơ và cơ cứng cơ, đau cơ xương bao gồm đau cơ, đau khớp, đau xương <sup>o</sup> .
Thường gặp:	Sưng khớp.
Ít gặp:	Cứng khớp và cơ.
Hiếm gặp:	Yếu cơ, viêm khớp.
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Ít gặp:	Đau thận, tiểu máu, suy thận cấp, tăng số lần tiểu tiện.
<b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>	
Ít gặp:	Chứng vú to ở đàn ông, rối loạn cương dương, rong kinh, kinh nguyệt không đều, rối loạn chức năng sinh dục, đau núm vú, vú to ra, phù bầu.
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Rất thường gặp:	Ớ dịch và phù, mệt mỏi.
Thường gặp:	Suy nhược, sốt, phù toàn thân, ớn lạnh, rét run.
Ít gặp:	Đau ngực, khó chịu.
<b>Khám nghiệm</b>	
Rất thường gặp:	Tăng cân.
Thường gặp:	Giảm cân.
Ít gặp:	Tăng creatinin huyết, tăng creatinin phosphokinase huyết, tăng lactat dehydrogenase huyết, tăng phosphatase kiềm huyết.
Hiếm gặp:	Tăng amylase huyết.

<sup>1</sup> Viêm phổi được báo cáo thường nhất ở những bệnh nhân CML chuyển dạng và ở những bệnh nhân GIST.

<sup>2</sup> Đau đầu thường gặp nhất ở những bệnh nhân GIST.

<sup>3</sup> Tình theo bệnh nhân-năm, các biến cố về tim bao gồm cả suy tim xung huyết thường thấy ở những bệnh nhân CML chuyển dạng nhiều hơn ở những bệnh nhân CML mạn tính.

<sup>4</sup> Đờ đùng mặt gặp chủ yếu ở những bệnh nhân GIST và chảy máu (khối tụ máu, xuất huyết) gặp chủ yếu ở những bệnh nhân GIST và bệnh nhân CML chuyển dạng (CML-AP và CML-BC).

<sup>5</sup> Tràn dịch màng phổi được báo cáo thường gặp ở những bệnh nhân GIST và những bệnh nhân CML chuyển dạng (CML-AP và CML-BC) hơn là ở những bệnh nhân CML mạn tính.

<sup>6,7</sup> Đau bụng và xuất huyết tiêu hóa được thấy thường gặp nhất ở những bệnh nhân GIST.

<sup>8</sup> Đau cơ xương và các biến cố liên quan được thấy thường gặp ở những bệnh nhân CML nhiều hơn ở những bệnh nhân GIST.

<sup>9</sup> Một số trường hợp tử vong do suy gan và hoại tử gan đã được báo cáo.

Các dạng phản ứng phụ của thuốc sau đây được báo cáo từ kinh nghiệm hậu mãi và từ các nghiên cứu lâm sàng thêm với Glivec. Các phản ứng phụ này bao gồm các báo cáo tự phát cũng như các phản ứng phụ nghiêm trọng của thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng nhỏ hơn hoặc các nghiên cứu đang tiến hành và các chương trình tiếp cận mở rộng. Do các phản ứng của thuốc này được báo cáo từ một quần thể với dân số không rõ, nên không thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất của chúng hay thiết lập quan hệ nhân quả với việc sử dụng Glivec.

**Bảng 3 Các phản ứng bất lợi từ các báo cáo hậu mãi**

<b>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</b>	
Không rõ:	Tái hoạt hóa viêm gan B.
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Ít gặp:	Phù não.
<b>Rối loạn mắt</b>	
Hiếm gặp:	Xuất huyết dịch kính (pha lê thể).
<b>Rối loạn tim</b>	
Hiếm gặp:	Viêm màng ngoài tim, chèn ép tim.
<b>Rối loạn mạch</b>	
Ít gặp:	Huyết khối/thuyên tắc mạch.
Hiếm gặp:	Sốc phản vệ.
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Ít gặp:	Suy hô hấp cấp <sup>1</sup> , viêm phổi mô kẽ.
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Ít gặp:	Tắc ruột, xuất huyết khối u/hoại tử khối u, thủng đường tiêu hóa <sup>2</sup> .
Hiếm gặp:	Viêm túi thừa, giãn mạch máu hang vị (GAVE).
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Ít gặp:	Hội chứng đỏ da loạn cảm bàn tay và chân.
Hiếm gặp:	Dây sừng dạng liken, liken phẳng.

Rất hiếm gặp:	Hoại tử biểu bì nhiễm độc.
Không rõ:	Hội chứng DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) là hội chứng dị ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân.
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	
Hiếm gặp:	Hoại tử vô mạch/hoại tử xương hồng, globin cơ niệu kích phát/bệnh về cơ.
Không rõ:	Chậm tăng trưởng ở trẻ em.
<b>Rối loạn về sinh sản</b>	
Rất hiếm gặp:	Nang hoàng thể xuất huyết/ nang buồng trứng xuất huyết.
<b>Uh lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm các nang và polyp)</b>	
Hiếm gặp:	Hội chứng ly giải khối u.

<sup>1</sup> Các trường hợp tử vong được báo cáo ở những bệnh nhân bệnh tiến triển, nhiễm trùng nặng, giảm bạch cầu trung tính nặng và những bệnh phối hợp nghiêm trọng khác.

<sup>2</sup> Một số trường hợp tử vong do thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo.

#### Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc của thuốc

##### Ức chế tủy xương

Ức chế tủy xương rất phổ biến ở bệnh nhân ung thư điều trị bằng Glivec. Ức chế tủy xương, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, và thiếu máu là những bất thường độ 3 và 4 về xét nghiệm thường gặp nhất đã được báo cáo. Nhìn chung, sự ức chế tủy xương ở bệnh nhân bị CML dùng Glivec thường hồi phục và ở hầu hết bệnh nhân không gây gián đoạn liều lượng hoặc giảm liều. Một số ít bệnh nhân cần ngừng thuốc. Các phản ứng khác như giảm toàn bộ huyết cầu, giảm lympho bào và ức chế tủy xương cũng đã được báo cáo.

Giảm tế bào máu có thể xuất hiện nhiều nhất ở liều cao nhất và xuất hiện phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh CML, giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 ở mức cao hơn gấp 4 đến 6 lần trong cơn nguyên bào và giai đoạn tăng tốc (44% đối với giảm bạch cầu trung tính và 63% đối với giảm tiểu cầu) khi so với bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn giai đoạn mạn tính mới được chẩn đoán (16,7% giảm bạch cầu trung tính và 8,9% giảm tiểu cầu). Những biến cố này thường có thể xử trí bằng cách giảm liều hoặc ngừng điều trị, nhưng hiếm khi cần ngừng điều trị bằng Glivec. Tỷ lệ độc tính huyết học ở những bệnh nhân có khối u đặc (ví dụ như GIST) thấp hơn các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính, khoảng 10% giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 và 1% giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4.

##### Xuất huyết

Xuất huyết hệ thần kinh trung ương và xuất huyết tiêu hóa không hiếm gặp ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn tính có chức năng tủy đã bị tổn thương từ lúc ban đầu. Xuất huyết là một dấu hiệu dễ nhận biết của biến chứng của bệnh trong nhóm đối tượng bị bệnh bạch cầu cấp tính, có thể là kết quả của giảm tiểu cầu, hoặc ít gặp hơn là rối loạn chức năng tiểu cầu. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân bị xuất huyết hệ thần kinh trung ương và xuất huyết tiêu hóa trong quá trình điều trị bằng imatinib có giảm tiểu cầu.

Biểu hiện phổ biến nhất của chảy máu có ý nghĩa lâm sàng là xuất huyết tiêu hóa, thường xảy ra nhất ở các bệnh nhân bị bạch cầu tủy mạn tiến triển và ở các bệnh nhân GIST di căn, trong đó chảy máu có thể xảy ra như là một phần của bệnh chính do chảy máu khối u vì xuất huyết khối u/ hoại tử khối u. Đã quan sát thấy tần suất xuất huyết tiêu hóa thường thấp nhất trong bối cảnh điều trị bước một CML và điều trị hỗ trợ GIST. Cũng hiếm có báo cáo hậu mãi về giãn mạch máu hàng vị (GAVE) khi điều trị bằng Glivec.

### Phù và ứ dịch

Phù là một độc tính phổ biến của imatinib xuất hiện trên hơn 50% bệnh nhân của tất cả các chỉ định. Phù có liên quan đến liều và có mối tương quan giữa sự xuất hiện của phù và nồng độ thuốc trong huyết tương. Biểu hiện thường gặp nhất là phù quanh mắt và ít gặp hơn là phù chi dưới. Thường không cần phải điều trị đặc hiệu. Các biến cố ứ dịch khác ít gặp hơn, nhưng do ở vị trí giải phẫu nên có thể nghiêm trọng. Biến cố ứ dịch thường gặp nhất là tràn dịch màng phổi, thường gặp nhất ở các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn tiến triển và GIST di căn. Tần suất bị suy tim thường thấp ở các bệnh nhân bị phù và ứ dịch. Tần suất này cao hơn ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn tiến triển so với các nhóm khác. Điều này được giải thích do tình trạng sức khỏe ở các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn tiến triển kém hơn. Cũng nhận thấy xu hướng tương tự về suy thận ở các bệnh nhân bị phù và ứ dịch.

Trong một nghiên cứu lâm sàng, tần suất của các biến cố gợi ý có suy tim xung huyết là 1,5% ở nhóm imatinib so với 1,1% của nhóm dùng IFN-alpha ở bệnh nhân bị bạch cầu tủy mạn mới chẩn đoán. Tần suất cao hơn đáng kể ở các bệnh nhân bị bạch cầu tủy mạn chuyển dạng (giai đoạn tăng tốc hoặc cơn nguyên bào), tuổi cao hơn, hoặc với mức hemoglobin lúc ban đầu thấp hơn 8 g/dL. Suy tim xung huyết và rối loạn chức năng thất trái được liên tục theo dõi trong các báo cáo cập nhật tính an toàn định kỳ (PSUR- periodic safety update report). Trong tất cả các chỉ định, nhận thấy bệnh nhân bệnh bạch cầu tủy mạn có tần suất suy tim xung huyết cao hơn so với bệnh nhân GIST, có thể chỉ ra sự khác nhau của một số yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh. Ngoài ra, một phân tích tính an toàn đặc biệt được công bố gần đây về các biến cố tim trong nghiên cứu EORTC trên 942 bệnh nhân bị GIST không thể cắt bỏ được hoặc GIST di căn đã kết luận rằng imatinib không dẫn đến suy tâm thất trái ở bệnh nhân GIST với tỉ lệ quan sát được khoảng 0,2% trong khi nó có thể lên tới 2% ở đối tượng đã bị bệnh tim.

### Ban da và các phản ứng bất lợi về da nghiêm trọng

Đã có báo cáo về hồng ban toàn thân, dát sần, phát ban ngứa có thể biến mất dù vẫn tiếp tục điều trị. Một số bệnh nhân có thể ngứa mà không kèm theo ban, và đôi khi là một phần da bị tróc. Một số bệnh nhân xuất hiện lại ban da khi dùng thuốc trở lại, nhưng không phải ở tất cả các bệnh nhân. Những ban da này thường có đáp ứng với thuốc kháng histamin và thuốc steroid tại chỗ. Đôi khi cần sử dụng steroid toàn thân.

Đã quan sát thấy ban da ở 1/3 bệnh nhân được điều trị bằng imatinib cho tất cả các chỉ định. Thường xảy ra ngứa và thường gặp nhất là sang thương hồng ban, dát sần hoặc tróc da trên cánh tay, thân hoặc mặt hay biểu hiện trên toàn thân. Sinh thiết da cho thấy một phản ứng với độc tính thuốc với thâm nhiễm tế bào hỗn hợp. Mặc dù hầu hết các phát ban là nhẹ và tự giới hạn, những trường hợp nặng hiếm gặp như hoại tử biểu bì nhiễm độc Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng hoặc DRESS có thể cần phải gián đoạn hoặc ngừng điều trị. Không ngạc nhiên khi các phản ứng da được quan sát với một tỷ lệ cao hơn so với giả được trong thử nghiệm điều trị hỗ trợ GIST.

### Nhiễm độc gan

Nhiễm độc gan, đôi khi nghiêm trọng có thể xảy ra đã quan sát thấy tiền lâm sàng và lâm sàng. Các bất thường chức năng gan thường bao gồm tăng nhẹ transaminase, mặc dù một số ít bệnh nhân tăng mức bilirubin. Đợt tấn công thường trong vòng hai tháng điều trị đầu tiên, nhưng cũng có xảy ra muộn sau 6 đến 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Nồng độ trở về mức bình thường sau khi ngừng điều trị 1 đến 4 tuần.

### Giảm phosphat huyết

Phosphat huyết thanh thấp và giảm phosphat huyết (lên đến độ 3 hoặc 4) đã được quan sát thấy tương đối phổ biến ở tất cả các chỉ định, tuy nhiên không chứng minh được nguồn gốc và ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này. Imatinib đã có biểu hiện ức chế sự biệt hóa bạch cầu đơn nhân thành hủy cốt bào. Sự suy giảm này đi kèm giảm khả năng tiêu hủy xương ở các tế bào này. Đã quan sát thấy sự giảm phụ thuộc liều của RANK-L trong các hủy cốt bào với sự có mặt của imatinib. Sự ức chế luôn được duy trì của hoạt động của các hủy cốt bào có

thể dẫn tới đáp ứng điều hòa ngược, kết quả là tăng nồng độ của PTH. Sự liên quan lâm sàng của những phát hiện liên lâm sàng chưa rõ ràng và sự kết hợp với các phản ứng bất lợi trên xương như gãy xương chưa được chứng minh.

Trong các chương trình phát triển lâm sàng, phosphat huyết thanh không được đo thường qui trong tất cả các nghiên cứu. Mặc dù bước đầu đã có giả thuyết rằng giảm phosphat huyết có thể phụ thuộc liều, nhưng kết quả 24 tháng phân tích được từ nghiên cứu pha III TOPS được thiết kế để khảo sát sự phụ thuộc liều của các kết cục về an toàn trên bệnh nhân CML mới được chẩn đoán đã cho thấy rằng phosphat huyết thanh giảm độ 3 hoặc 4 là 19,1% so với 15,5% và calci huyết thanh giảm độ 3 hoặc 4 là 5,1% so với 0,9% lần lượt ở bệnh nhân dùng 400 mg và 800 mg.

#### **Tắc, thủng hoặc loét đường tiêu hóa**

Loét đường tiêu hóa, có thể được coi là đại diện cho các trường hợp kích ứng tại chỗ quá mức do dùng imatinib, đã được quan sát thấy trên một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân ở tất cả các chỉ định. Xuất huyết khối u / hoại tử khối u, tắc và thủng đường tiêu hóa được xem như bệnh liên quan và xảy ra duy nhất hoặc thường xuyên hơn ở các bệnh nhân GIST. Trong trường hợp GIST di căn, hoại tử khối u có thể xảy ra như là phản ứng của khối u, hiếm khi dẫn đến thủng. Tắc đường tiêu hóa/liệt ruột xảy ra phổ biến nhất ở các bệnh nhân GIST, khi đó nguyên nhân có thể là do khối u GIST di căn gây tắc nghẽn và trong trường hợp điều trị hỗ trợ do dính ruột từ phẫu thuật đường tiêu hóa trước kia.

#### **Hội chứng ly giải khối u**

Có thể có mối quan hệ nhân quả giữa hội chứng ly giải khối u và điều trị bằng Glivec, mặc dù một số trường hợp bị gây nhiễu bởi các thuốc dùng đồng thời và các nguy cơ không phụ thuộc khác (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

#### **Chậm tăng trưởng ở trẻ em**

Glivec có vẻ ảnh hưởng đến tâm vóc của trẻ, đặc biệt ở trẻ em trước tuổi dậy thì. Không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả giữa việc chậm tăng trưởng ở trẻ và điều trị bằng Glivec, mặc dù thông tin chỉ giới hạn ở một số trường hợp chậm tăng trưởng trên bệnh nhân CML (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

#### **Phản ứng phụ của thuốc về đường hô hấp nặng**

Phản ứng nặng về đường hô hấp, đôi khi gây tử vong, đã được quan sát với điều trị bằng Glivec, bao gồm suy hô hấp cấp tính, tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh phổi kẽ và xơ phổi. Các bệnh lý tim hoặc phổi có sẵn có thể liên quan đến các biến cố hô hấp nặng đã được báo cáo trong nhiều trường hợp trên.

#### **Các bất thường về xét nghiệm**

##### **Huyết học**

Giảm tế bào máu do CML, đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu là một dấu hiệu luôn gặp trong tất cả các nghiên cứu, với tần suất cao hơn ở những liều cao  $\geq 750$  mg (nghiên cứu giai đoạn I). Tuy nhiên, sự xuất hiện giảm tế bào máu cũng phụ thuộc rõ vào giai đoạn của bệnh. Ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn mới được chẩn đoán, giảm tế bào máu ít gặp hơn so với các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn khác. Tần suất giảm bạch cầu trung tính ở độ 3 hoặc 4 ( $ANC < 1,0 \times 10^9/L$ ) và giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu  $< 50 \times 10^9/L$ ) ở mức cao hơn gấp 4-6 lần trong cơn nguyên bào và giai đoạn tăng tốc (59-64% đối với giảm bạch cầu trung tính và 44-63% đối với giảm tiểu cầu) khi so với bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn giai đoạn mạn tính mới được chẩn đoán (16,7% giảm bạch cầu trung tính và 8,9% giảm tiểu cầu). Ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn giai đoạn mạn tính mới được chẩn đoán, đã quan sát thấy giảm bạch cầu trung tính độ 4 ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) trong số 3,6% bệnh nhân và giảm tiểu cầu độ 4 (số lượng tiểu cầu  $< 10 \times 10^9/L$ )  $< 1\%$  bệnh nhân. Thời gian trung vị của các giai đoạn giảm bạch cầu trung tính thường trong khoảng từ 2 đến 3 tuần và giảm tiểu cầu thường trong khoảng 3 đến 4 tuần. Những trường hợp này

thường có thể xử trí bằng cách giảm liều hoặc gián đoạn điều trị bằng Glivec, nhưng trong những trường hợp hiếm gặp có thể dẫn đến ngừng điều trị hoàn toàn. Ở bệnh nhi bị bệnh bạch cầu tủy mạn, độc tính thường gặp nhất là giảm tế bào máu độ 3 hoặc 4 bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu. Những phản ứng này thường xảy ra trong vài tháng đầu điều trị.

Ở bệnh nhân bị GIST ác tính không thể cắt bỏ hoặc đã di căn (nghiên cứu B2222), thiếu máu độ 3 đã được báo cáo ở 5,4% bệnh nhân và thiếu máu độ 4 ở 0,7% bệnh nhân và có thể liên quan với chảy máu da dày ruột hoặc chảy máu bên trong khối u ít nhất ở một số trong những bệnh nhân này. Đã gặp giảm bạch cầu trung tính độ 3 ở 7,5% và độ 4 ở 2,7% bệnh nhân, và giảm tiểu cầu độ 3 ở 0,7% bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào giảm tiểu cầu ở độ 4. Giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính chủ yếu xảy ra trong 6 tuần đầu điều trị, sau đó các trị số giữ tương đối ổn định.

#### Sinh hóa

Đã ghi nhận tăng nghiêm trọng các transaminase (< 5%) hoặc bilirubin (< 1%) ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn (CML) và thường được xử trí bằng cách giảm liều hoặc ngừng thuốc (thời gian trung vị của giai đoạn này khoảng 1 tuần). Ngừng điều trị hoàn toàn do các xét nghiệm gan bất thường là dưới 1% bệnh nhân CML. Ở bệnh nhân bị u mô đệm da dày ruột (GIST) (nghiên cứu B2222), đã quan sát thấy tăng SGPT (glutamic pyruvic transferase huyết thanh) độ 3 hoặc độ 4 là 6,8% và tăng SGOT (glutamic oxaloacetic transferase huyết thanh) độ 3 hoặc độ 4 là 4,8%. Tăng bilirubin dưới 3%.

Đã có các trường hợp viêm gan hủy tế bào, viêm gan ứ mật và suy gan, trong đó một số trường hợp kết cục là tử vong.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Các tương tác quan sát được dẫn đến việc không khuyến cáo sử dụng đồng thời

**Những thuốc có thể làm giảm nồng độ imatinib trong huyết tương**

Những chất gây thúc đẩy hoạt động của CYP3A4 (ví dụ dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital hoặc hypericum perforatum – còn được biết là cỏ St. John's Wort) có thể làm giảm đáng kể sự tồn lưu Glivec. Điều trị trước cho 14 người tình nguyện khỏe mạnh với nhiều liều rifampicin 600 mg/ngày trong vòng 8 ngày, sau đó dùng liều đơn Glivec 400 mg, sự thanh thải khi dùng Glivec liều uống tăng lên gấp 3,8 lần (90% khoảng tin cậy = gấp 3,5 đến 4,3 lần), điều này biểu thị sự giảm  $C_{max}$  trung bình là 54%,  $AUC_{(0-24)}$  là 68% và  $AUC_{(0-\infty)}$  là 74% khi không điều trị rifampicin. Các kết quả tương tự cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị u thần kinh đệm ác tính được điều trị với Glivec trong khi đang dùng các thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme (EIAED) như carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital và primidone. AUC huyết tương của imatinib giảm 73% so với những bệnh nhân không dùng EIAED. Trong hai nghiên cứu đã được công bố, dùng đồng thời Glivec và một sản phẩm chứa cỏ St. John's Wort dẫn đến giảm 30 đến 32% AUC của Glivec. Ở những bệnh nhân được chỉ định dùng rifampicin hoặc các chất gây thúc đẩy CYP3A4 khác, nên xem xét thay đổi thuốc điều trị ít có khả năng gây cảm ứng enzyme.

**Những tương tác khác có thể ảnh hưởng đến sự tồn lưu của Glivec hoặc các thuốc khác**

**Những thuốc có thể làm tăng nồng độ imatinib trong huyết tương**

Những chất làm ức chế hoạt động của cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 (ví dụ ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin) có thể làm giảm sự chuyển hóa và làm tăng nồng độ imatinib. Có sự tăng đáng kể về sự tồn lưu imatinib (nồng độ cao nhất trong huyết tương ( $C_{max}$ ) trung bình của imatinib tăng 26% và diện tích dưới đường cong

nồng độ (AUC) của imatinib tăng 40%) ở những người khỏe mạnh khi thuốc được dùng đồng thời với một liều đơn ketoconazole (một chất ức chế CYP3A4). Nên thận trọng khi dùng Glivec với các chất ức chế nhóm CYP3A4.

#### Những thuốc có thể bị thay đổi nồng độ trong huyết tương do Glivec

Glivec làm tăng  $C_{max}$  trung bình và AUC của simvastatin (chất CYP3A4) lần lượt là gấp 2 lần và gấp 3,5 lần, cho thấy sự ức chế CYP3A4 bởi Glivec. Vì vậy, khuyến cáo thận trọng khi dùng Glivec với các chất CYP3A4 có cửa sổ điều trị hẹp (ví dụ cyclosporin hoặc pimozide). Glivec có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 khác (ví dụ triazolo-benzodiazepine, thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridine, một số chất ức chế HMG-CoA reductase tức là các statin, v.v...)

Glivec cũng ức chế hoạt động CYP2C9 và CYP2C19 *in vitro*. Đã quan sát thấy thời gian prothrombin (PT) kéo dài sau khi dùng đồng thời với warfarin. Vì vậy khi dùng coumarin, cần theo dõi thời gian prothrombin một thời gian ngắn lúc khởi đầu và lúc kết thúc điều trị Glivec và khi thay đổi liều. Một cách khác là nên cân nhắc sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp.

*In vitro*, Glivec ức chế hoạt động của cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6 ở nồng độ tương tự như nồng độ ảnh hưởng đến hoạt động của CYP3A4. Glivec 400 mg 2 lần/ngày có tác dụng ức chế yếu lên sự chuyển hóa metoprolol qua trung gian CYP2D6, với  $C_{max}$  và AUC của metoprolol tăng khoảng 23%. Dùng đồng thời Glivec với các chất CYP2D6 như metoprolol dường như không phải là yếu tố nguy cơ gây tương tác thuốc-thuốc và việc điều chỉnh liều có thể là không cần thiết.

*In vitro*, Glivec ức chế con đường chuyển hóa của acetaminophen O-glucuronidate (K<sub>i</sub> 58,5 microM).

Dùng đồng thời Glivec (400 mg/ngày trong 8 ngày) với acetaminophen/paracetamol (1000 mg liều duy nhất vào ngày thứ 8) ở bệnh nhân bị CML không dẫn đến bất kỳ thay đổi nào về mặt dược động học của acetaminophen/paracetamol.

Dược động học của Glivec không bị thay đổi khi dùng acetaminophen/paracetamol đơn liều.

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và dược động học khi dùng đồng thời Glivec ở liều lớn hơn 400 mg/ngày hoặc sử dụng lâu dài với acetaminophen/paracetamol.

#### PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, ĐANG MANG THAI, CHO CON BÚ MẸ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

##### Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyến dùng một biện pháp ngừa thai có hiệu quả cao trong thời gian điều trị Glivec. Biện pháp ngừa thai có hiệu quả cao là một phương pháp tránh thai cho tỉ lệ kết quả thất bại thấp (ví dụ ít hơn 1%/năm) khi sử dụng kiên định và đúng.

##### Có thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên hệ sinh sản (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG). Không có thử nghiệm lâm sàng trên các phụ nữ có thai dùng Glivec. Đã có báo cáo hậu mãi về sảy thai tự phát và dị tật bẩm sinh ở trẻ nhi trên phụ nữ dùng Glivec. Glivec chỉ nên được dùng trong thai kỳ khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Bệnh nhân phải được thông báo về các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi nếu thuốc được dùng trong thai kỳ.

##### Cho con bú

Cả imatinib và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều có thể được bài tiết vào sữa mẹ. Tỉ lệ sữa huyết tương được xác định là 0,5 với imatinib và 0,9 với chất chuyển hóa, cho thấy chất chuyển hóa của imatinib được bài tiết vào sữa mẹ nhiều hơn. Xem xét về nồng độ kết

hợp của imatinib và chất chuyển hóa và lượng sữa tối đa hàng ngày trẻ bú vào thì tổng lượng thuốc phơi nhiễm được coi là thấp (khoảng 10% liều điều trị). Tuy vậy, phụ nữ đang dùng Glivec không nên cho con bú do các tác động của việc phơi nhiễm imatinib ở liều thấp ở trẻ nhỏ chưa được biết đến.

#### **Khả năng sinh sản**

Các nghiên cứu trên bệnh nhân nam dùng Glivec và ảnh hưởng của nó đến khả năng sinh sản nam và sự sinh tinh chưa được thực hiện. Các bệnh nhân nam lo ngại về khả năng sinh sản của họ khi điều trị bằng Glivec nên tham khảo ý kiến bác sỹ (xem phần CẢM ỨNG TIÊN LÂM SÀNG).

#### **QUÁ LIỀU**

Chưa có nhiều kinh nghiệm về việc sử dụng các liều cao hơn liều điều trị. Các trường hợp riêng lẻ về quá liều Glivec đã được báo cáo một cách tự phát và trong y văn. Nhìn chung kết cục của các trường hợp này được báo cáo là có cải thiện hoặc hồi phục. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi và có các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp.

Các biến cố được báo cáo ở các khoảng liều khác nhau như sau:

##### **Quá liều ở người lớn:**

Từ 1.200 đến 1.600 mg (với khoảng thời gian thay đổi giữa 1 đến 10 ngày): Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, phát ban, ban đỏ, phù, sưng tấy, mệt mỏi, cơ cứng cơ, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, đau bụng, đau đầu, giảm ngon miệng. Từ 1.800 đến 3.200 mg (tương đương với 3.200 mg/ngày trong 6 ngày): yếu ớt, đau cơ, tăng CPK, tăng bilirubin, đau dạ dày ruột. 6.400 mg (liều duy nhất): một trường hợp trong y văn được báo cáo, bệnh nhân bị buồn nôn, nôn, đau bụng, sốt, sưng tấy mắt, giảm lượng bạch cầu trung tính, tăng các transaminase.

Từ 8 đến 10 g (liều duy nhất): nôn và đau dạ dày ruột đã được báo cáo.

##### **Quá liều ở trẻ em:**

Một bé trai 3 tuổi dùng liều duy nhất 400 mg bị nôn, tiêu chảy và chán ăn và một bé trai 3 tuổi khác dùng liều duy nhất 980 mg bị giảm lượng bạch cầu và tiêu chảy.

#### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

##### **Cơ chế tác dụng**

Imatinib là một chất ức chế protein tyrosine kinase phân tử nhỏ, ức chế hoạt động của các BCR-ABL tyrosine kinase (TK) cũng như các thụ thể TK: c-Kit, thụ thể của yếu tố tế bào mầm (SCF) được mã hóa cho các c-Kit proto-oncogene, các thụ thể discoidin miền (DDR1) và (DDR2), thụ thể yếu tố kích thích tạo khúm (CSF-1R) và thụ thể alpha và beta của yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR-alpha và PDGFR-beta). Imatinib cũng có thể ức chế các hoạt động của tế bào qua trung gian hoạt hóa của các thụ thể kinase này.

##### **Dược lực học (PD)**

Imatinib là một chất ức chế protein tyrosine kinase ức chế mạnh khu vực nhóm điểm gãy-Abelson (BCR-ABL) tyrosine kinase *in vitro*, trong tế bào, *in vivo*. Hợp chất này ức chế chọn lọc sự tăng sinh và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis) trong dòng tế bào có BCR-ABL dương tính cũng như những tế bào bệnh bạch cầu mới của những bệnh nhân bị CML với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính và bệnh nhân bị bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp (ALL). Trong các nghiên cứu chuyển dạng khúm, sử dụng các mẫu máu ngoại biên và tủy xương *ex vivo*, imatinib cho thấy có ức chế chọn lọc các dòng tế bào BCR-ABL dương tính ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy mạn.

*In vivo*, hợp chất này cho thấy tác dụng chống u như một đơn chất trong các mô hình động vật sử dụng tế bào u có BCR-ABL dương tính.

Imatinib còn là một chất ức chế thụ thể tyrosin kinase đối với yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và yếu tố tế bào mầm (SCF), c-Kit, và ức chế các phản ứng tế bào qua trung gian PDGF và SCF. *In vitro*, imatinib ức chế sự tăng sinh và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình trong tế bào u mô đệm dạ dày ruột (GIST), biểu thị một sự đột biến c-Kit hoạt động. Sự hoạt hóa cơ bản PDGFR hoặc ABL protein tyrosin kinase như là hậu quả của sự kết hợp thành các protein khác nhau hoặc sự sản xuất các thành phần của PDGF cho thấy sự liên quan đến sinh bệnh học của MDS/MPD, HES/CEL và DFSP. Hơn nữa sự hoạt hóa cơ bản của c-Kit hoặc PDRFG cho thấy sự liên quan về sinh bệnh học của u tế bào dưỡng bào hệ thống (SM). Imatinib ức chế truyền tín hiệu và tăng sinh tế bào do rối loạn điều chỉnh hoạt động của PDGFR, c-Kit và ABL kinase.

#### Dược động học (PK)

Dược động học của Glivec được đánh giá ở mức liều 25-1.000 mg. Biểu đồ dược động học trong huyết tương được phân tích vào ngày thứ nhất và ngày thứ 7 hoặc ngày thứ 28 mà ở thời điểm đó nồng độ trong huyết tương đạt được trạng thái ổn định.

#### Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình đối với dạng bào chế viên nang imatinib là 98%. Hệ số biến thiên diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) của imatinib trong huyết tương ở mức 40% đến 60% sau khi dùng một liều uống. Khi ăn bữa ăn có nhiều chất béo, tỷ lệ hấp thu imatinib giảm tối thiểu (giảm 11% về nồng độ cao nhất trong huyết tương ( $C_{max}$ ) và kéo dài thời gian đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương ( $t_{max}$ ) đến 1,5 giờ), giảm nhẹ diện tích dưới đường cong nồng độ (7,4%) so với lúc đói.

#### Phân bố

Ở các nồng độ imatinib trên lâm sàng, tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 95% trên cơ sở các thực nghiệm *in vitro*, hầu hết gắn với albumin và alpha-acid-glycoprotein, gắn ít với lipoprotein.

#### Chuyển hóa

Chất chuyển hóa chính lưu thông ở người là chất dẫn xuất piperazine N-khử methyl (CGP71588) mà *in vitro* cho thấy hiệu lực tương tự như chất gốc. Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương đối của chất chuyển hóa này chỉ bằng 16% diện tích dưới đường cong nồng độ của imatinib. Sự gắn với protein huyết tương của chất chuyển hóa N-khử methyl tương tự như chất gốc.

#### Thải trừ

Dựa trên việc tìm lại được các hợp chất sau khi uống một liều imatinib có gắn phóng xạ  $^{14}C$ , khoảng 81% liều được thải trừ trong vòng 7 ngày trong phân (88% liều) và nước tiểu (13% liều). Lượng imatinib không đổi chiếm 25% liều (5% trong nước tiểu, 20% trong phân), phần còn lại là các chất chuyển hóa.

#### Dược động học trong huyết tương

Sau khi cho những người tình nguyện khỏe mạnh dùng thuốc đường uống, thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ ) khoảng 18 giờ, cho thấy rằng liều 1 lần/ngày là phù hợp. Sự tăng diện tích dưới đường cong nồng độ trung bình là tuyến tính với việc tăng liều và tỷ lệ với liều trong khoảng liều 25-1000 mg imatinib sau khi dùng đường uống. Không có sự thay đổi về động học của imatinib khi dùng liều lặp lại, và sự tích lũy gấp 1,5-2,5 lần ở trạng thái ổn định khi dùng liều 1 lần/ngày.

#### Dược động học trên nhóm dân số nghiên cứu

Dựa trên phân tích dược động học trên nhóm dân số nghiên cứu, tuổi có ít ảnh hưởng lên thể tích phân bố (tăng 12% ở bệnh nhân > 65 tuổi). Thay đổi này không được cho là có ý