

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đề xa tâm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim Alvetinib 400 mg bao gồm:
Thành phần hoạt chất: Imatinib mesilat tương đương imatinib 400 mg
Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, low substituted hydroxypropyl cellulose; povidon; crospovidon (loại A); silica colloidale anhydrous; magnesi stearat.
Tá dược bao: Hypromellose, macrogol 400, talc, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.
Viên nén hình tròn, màu vàng đậm, in số '400' ở mặt trên và có rãnh chia đôi viên thuốc ở mặt dưới.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng dược lý: chất ức chế protein-tyrosin kinase
Mã ATC: L01XE01
Imatinib là một chất ức chế protein tyrosin kinase và có khả năng ức chế hoạt tính của tyrosin kinase Bcr-Abl ở mức độ *in vitro*, tế bào và mức độ *in vivo*. Sự gắn kết có chọn lọc của imatinib với gen Bcr-Abl gây ức chế sự sinh sản và kích thích sự tự chết theo chu trình ở những tế bào dương tính với Bcr-Abl cũng như những tế bào bạch cầu non ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML) và bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính dương tính với Philadelphia (ALL Ph+). Trên *in vivo*, sự gắn kết này cho thấy khả năng chống ung thư của imatinib và được xem như là tác nhân duy nhất ở những dòng tế bào dòng tủy dương tính với Bcr-Abl.
Imatinib cũng là chất ức chế thụ thể tyrosin kinase của các yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF), PDGF-R, yếu tố tế bào gốc (SCF), c-kit và ức chế các hoạt động của tế bào qua trung gian điều khiển PDGF và SCF.

Trên *in vitro*, imatinib ức chế sự sinh sản của tế bào và phát động sự chết theo chu trình ở các tế bào có đột biến gen Kit hoạt hóa. Sự kích hoạt của thụ thể PDGF/ hoặc protein tyrosin kinase Abl là hệ quả của phản ứng tổng hợp ra một loạt các protein khác nhau hoặc tổng hợp ra các thành phần cấu tạo nên PDGF. Sự tổng hợp các thành phần trên chính là một phần trong quá trình sinh của chứng loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương (MDS/MPD), hội chứng tăng bạch cầu ái toan/ bệnh bạch cầu mạn đa nhân trung tính (HES/CEL) và bệnh sarcom bì xo lõi (DFSP). Imatinib ức chế sự truyền tín hiệu và tăng sinh của các dòng tế bào có chứa PDGFR bị đột biến và ức chế hoạt động của Abl kinase.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Giá trị trung bình của sinh khả dụng tuyệt đối của imatinib là 98%. Có sự khác nhau khá lớn ở giá trị AUC của imatinib đường uống giữa từng cá thể bệnh nhân: Khi uống imatinib cùng với bữa ăn chứa nhiều chất béo, tốc độ hấp thu của imatinib giảm nhẹ (C_{max} giảm 11% và T_{max} kéo dài thêm khoảng 1,5h), giá trị AUC giảm khoảng 7,4 % so với bình thường. Ảnh hưởng của việc phẫu thuật đường tiêu hóa trước đó lên sự hấp thu imatinib chưa được nghiên cứu.

Phân bố

Trong thử nghiệm *in vitro*, ở mức nồng độ làm sáng, liên kết của imatinib với protein huyết tương là khoảng 95%, chủ yếu với albumin và acid alpha glycoprotein, ít liên kết với lipoprotein.

Chuyển hóa

Chất chuyển hóa có mặt trong máu là dẫn xuất N-demethylated của piperazin, chất có hoạt tính giống chất ban đầu trong thí nghiệm *in vitro*. AUC của chất chuyển hóa chỉ chiếm 16% của AUC imatinib. Liên kết với protein huyết thanh của chất chuyển hóa N-demethylated tương tự như chất chưa chuyển hóa ban đầu.

Imatinib và N-demethyl chiếm khoảng 65% hoạt tính trong hệ tuần hoàn. Hoạt tính còn lại là do một lượng nhỏ chất chuyển hóa khác.

Kết quả *in vitro* chỉ ra CYP3A4 là enzym chính xúc tác cho quá trình chuyển hóa sinh học của imatinib.

Trong các thuốc dùng cùng imatinib (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabin, erythromycin, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicilin V) chỉ có erythromycin và fluconazol được chỉ ra có thể ức chế sự chuyển hóa imatinib có ý nghĩa về lâm sàng.

Trên *in vitro*, imatinib là chất ức chế cạnh tranh với cơ chất của CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4/5 với giá trị K_i tương ứng là 27, 7,5 và 7,9 μmol/L. Nồng độ cao nhất đạt được trong máu của imatinib là 2-4 μmol/L, do đó sự ức chế về chuyển hóa qua trung gian CYP2D6 và CYP3A4/5 khi dùng đồng thời các thuốc là có khả năng. Imatinib không ảnh hưởng tới chuyển hóa của 5-FU, nhưng ức chế sự chuyển hóa của paclitaxel do ức chế cạnh tranh ở CYP2C8 (K_i = 34,7 μmol/L). Giá trị K_i này cao hơn rất nhiều so với nồng độ imatinib mong muốn đạt được trong máu bệnh nhân. Do đó, không có tương tác có thể xảy ra khi dùng 5FU, hay paclitaxel với imatinib.

Thải trừ

Theo một phát hiện được chỉ ra sau khi bệnh nhân uống imatinib đánh dấu phóng xạ ¹⁴C, khoảng 81% liều thuốc được thải trừ trong 7 ngày. Qua phân là 68% liều, thận 13% liều. Dạng chưa chuyển hóa của Imatinib chiếm khoảng 25% (5% qua nước tiểu, 20% qua phân).

Ảnh hưởng của từng nhóm bệnh nhân lên được động học imatinib

Dựa trên phân tích được động học ở những bệnh nhân CML, đã ghi nhận sự ảnh hưởng nhỏ của tuổi tác tới thể tích phân bố (tăng 12% ở những bệnh nhân > 65 tuổi). Sự thay đổi này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.
Ảnh hưởng của trọng lượng cơ thể lên thanh thải của imatinib tương tự như việc một bệnh nhân nặng 50 kg có độ thanh thải dự kiến là 8,5 lít/giờ, trong khi một bệnh nhân nặng 100 kg thì độ thanh thải tăng lên là 11,8 lít/giờ. Những thay đổi này chưa đủ để phải điều chỉnh liều dựa trên trọng lượng cơ thể.
Không có ảnh hưởng của giới tính đến được động học của imatinib.

Được động học ở trẻ em

Giống như ở người lớn, imatinib được hấp thu nhanh sau khi uống ở những trẻ em trong cả pha I và pha II của nghiên cứu lâm sàng. Liều ở trẻ em ở 260 và 340 mg/m²/ngày đều đạt được sinh khả dụng tương ứng như liều 400 mg và 600 mg ở người lớn. So sánh AUC₍₀₋₂₄₎ ngày 8 với ngày thứ 1 sau khi dùng thuốc (ở liều 340 mg/m²/ngày) cho thấy lượng thuốc tích lũy là 1,7 lần.

CHỈ ĐỊNH

Alvetinib được chỉ định điều trị:

- Người trưởng thành và trẻ em mới được chẩn đoán mắc bệnh bạch cầu mạn dòng tủy thể dương tính với nhiễm sắc thể Philadelphia (CML Ph+) (bcr-abl) và chưa được ghép tủy trước đó.
- Người trưởng thành và trẻ em mắc CML Ph+ giai đoạn mạn tính sau khi đã thất bại điều trị với phác đồ chứa interferon-alpha, hoặc trong giai đoạn tiến triển cấp tốc hoặc giai đoạn cuối của bệnh.
- Phối hợp với hóa trị liệu cho người trưởng thành và trẻ em mới được chẩn đoán mắc bệnh bạch cầu lympho cấp tính dương tính với nhiễm sắc thể Philadelphia (ALL Ph+).
- Đơn trị liệu cho người trưởng thành mắc ALL Ph+ tái phát hoặc dai dẳng.
- Người trưởng thành mắc chứng loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương (MDS/MPD) có kèm theo tái cấu trúc gen thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR).
- Người trưởng thành mắc hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES) và/hoặc mắc bệnh bạch cầu mạn dòng đa nhân trung tính (CEL) trong giai đoạn tiến triển có sự tái cấu trúc gen FIP1L1 - PDGFER α.
- Người trưởng thành mắc bệnh sarcom bì xo lõi (DFSP) và hoặc những người bị DFSP tái phát và/hoặc di căn mà không thích hợp để phẫu thuật

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với imatinib hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị nên được tiến hành bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị các bệnh lý huyết học và sarcom ác tính. Thuốc nên được uống cùng bữa ăn với thật nhiều nước để giảm thiểu nguy cơ kích ứng đường tiêu hóa. Với liều 400 mg và 600 mg, nên uống thuốc 1 lần/ngày. Với liều 800 mg, bệnh nhân nên chia thành 400 mg x 2 lần/ngày.
Đối với bệnh nhân không thể nuốt được viên thuốc, nên hòa tan viên trong một cốc nước lọc hoặc nước táo. Thể tích nước phù hợp đối với từng hàm lượng khác nhau của viên (khoảng 50 ml cho viên 100 mg, và 200 ml cho viên 400 mg) sau đó khuấy kỹ bằng thìa. Hỗn dịch tạo thành nên được uống ngay khi viên được phân tán hoàn toàn.

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML)

- **Người lớn:** Liều khuyến cáo của imatinib để điều trị CML giai đoạn mạn tính là 400 mg/ngày. Giai đoạn mạn tính được xác định khi có tất cả các tiêu chuẩn sau: tỷ lệ tế bào blast <15% trong máu và tủy xương, tỷ lệ bạch cầu ưa base ngoại biên < 20%, tiểu cầu > 100 x 10⁹/L.

Liều khuyến cáo của imatinib là 600 mg/ngày đối với bệnh nhân người lớn trong giai đoạn tiến triển cấp tốc. Giai đoạn tiến triển cấp tốc được xác định khi có bất kỳ tiêu chuẩn nào sau đây: tỷ lệ tế bào blast ≥ 15% nhưng < 30% trong máu hoặc tủy xương, tế bào blast cùng với tiền tủy bào ≥ 30% trong máu hoặc tủy xương (cung cấp < 30% tế bào blast), bạch cầu ưa base ngoại biên ≥ 20%, tiểu cầu < 100 x 10⁹/L không liên quan đến điều trị.

Liều khuyến cáo của imatinib để điều trị CML giai đoạn cuối là 600 mg/ngày. Giai đoạn cuối được xác định khi: tỷ lệ tế bào blast ≥ 30% trong máu ngoại biên hoặc trong tủy xương hoặc bệnh ngoài tủy hơn là dựa vào dấu hiệu gan lách to.

Thời gian điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng; điều trị với imatinib được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển tốt hơn. Hiệu quả của việc ngừng điều trị sau khi đạt được đáp ứng di truyền học tế bào chưa được nghiên cứu.

Cần nhắc việc tăng liều từ 400 mg lên 600 mg hoặc 800 mg đối với bệnh nhân ở giai đoạn mạn tính hoặc từ 600mg lên đến tối đa 800mg (400 mg x 2 lần/ngày) đối với bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển cấp tốc hoặc giai đoạn cuối trong trường hợp bệnh nhân không có phản ứng phụ nào nghiêm trọng và giảm bạch cầu do các bệnh nặng không phải bệnh bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu trong các trường hợp sau: tiến triển nặng (ở bất kỳ thời điểm nào); không đạt được đáp ứng huyết học đầy đủ sau ít nhất 3 tháng điều trị; không đạt được đáp ứng di truyền tế bào sau 12 tháng điều trị; hoặc đã có tiền sử mất đáp ứng huyết học và/hoặc di truyền học tế bào trước đó.

Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ sau khi tăng liều để đề phòng khả năng tăng tỉ lệ các phản ứng phụ ở liều cao.

- Trẻ em trên 2 tuổi:

Liều lượng imatinib cho trẻ em được chỉ định bởi bác sĩ điều trị và phụ thuộc vào tình trạng bệnh, cân nặng và chiều cao của bệnh nhi.

Liều điều trị cho trẻ em dựa trên diện tích da cơ thể (mg/m²). Liều 340 mg/m²/ngày được khuyến cáo cho trẻ em mắc CML giai đoạn mạn tính và giai đoạn tiến triển (tổng liều không quá 800 mg/ ngày). Thuốc có thể được uống một lần/ngày hoặc chia thành 2 lần/ ngày vào sáng và tối.

Cần nhắc việc tăng liều từ 340 mg/m²/ngày tới 570 mg/m²/ngày (không vượt quá 800 mg/m²/ngày) trong trường hợp bệnh nhân không có phản ứng phụ nào nghiêm trọng và giảm bạch cầu do các bệnh nặng không phải bệnh bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu trong các trường hợp sau: tiến triển nặng (bất kỳ thời điểm nào); không đạt được đáp ứng huyết học đầy đủ sau ít nhất 3 tháng điều trị; không đạt được đáp ứng di truyền tế bào sau 12 tháng điều trị; hoặc đã có tiền sử mất đáp ứng huyết học và/hoặc di truyền học tế bào trước đó.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ sau khi tăng liều để đề phòng khả năng tăng mức độ phản ứng phụ ở liều cao. Không có dữ liệu thực nghiệm nào trên trẻ em dưới 2 tuổi.

Điều trị ALL Ph+

- Người lớn

Liều imatinib được khuyến cáo để điều trị ALL Ph+ là 600 mg/ ngày. Nên giám sát việc điều trị ở mọi giai đoạn bệnh bởi các chuyên gia có kinh nghiệm.

Imatinib được chứng minh là hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân có chẩn đoán ALL Ph+ khi dùng ở liều 600 mg/ngày kết hợp với hóa trị liệu ở cả 3 giai đoạn tấn công, củng cố và duy trì. Thời gian điều trị có thể thay đổi để phù hợp với từng phác đồ trị liệu, ngưng nhìn chung, thời gian dùng imatinib dài hơn thì có kết quả tốt hơn.

Với bệnh nhân có ALL Ph+ tái phát hoặc dai dẳng thì liều imatinib 600 mg đơn trị liệu là an toàn và hiệu quả.

- Trẻ em:

Liều dùng cho trẻ em nên dựa trên diện tích bề mặt da (mg/m²). Liều dùng 340 mg/m²/ngày được khuyến cáo cho trẻ em mắc ALL Ph+ (không vượt quá tổng liều 600 mg).

Điều trị loạn sản tủy và tăng sinh tủy xương (MDS/MPD)

- Người lớn: Liều khuyến cáo là 400 mg/ngày. Thời gian điều trị: Thời gian điều trị trung bình là 47 tháng (24 ngày - 60 tháng).

Điều trị HES/CEL

- Người lớn

Liều điều trị khuyến cáo là 100 mg/ngày. Có thể tăng liều từ 100 mg đến 400 mg/ngày nếu không đạt đầy đủ các đáp ứng và không có phản ứng phụ nghiêm trọng xảy ra. Duy trì điều trị nếu bệnh nhân tiếp tục có tiến triển tốt.

Điều trị DFSP

- Người lớn

Liều khuyến cáo là 800 mg/ngày. Điều chỉnh liều trong trường hợp phản ứng phụ xảy ra:

Các phản ứng phụ không phải huyết học

Nếu các phản ứng phụ không phải huyết học xuất hiện trong quá trình dùng imatinib thì nên dùng thuốc cho tới khi các phản ứng phụ được loại bỏ. Sau đó, có thể dùng lại một cách thích hợp tùy vào mức độ nặng của phản ứng phụ ban đầu.

Nếu mức bilirubin > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) hoặc lượng transaminase gan > 5 lần ULN thì nên ngưng điều trị tới khi lượng bilirubin trở về mức < 1,5 x ULN và transaminase < 2,5 x ULN. Sau đó có thể tiếp tục điều trị ở liều thấp hơn. Ở người trưởng thành, liều nên được giảm từ 400mg xuống 300mg/ngày hoặc từ 600mg xuống 400mg/ngày, hoặc từ 800mg xuống 600mg/ngày. Ở trẻ em, liều nên được giảm từ 340 mg/m²/ngày xuống 260 mg/m²/ngày.

Các phản ứng phụ thuộc huyết học

Việc giảm liều hoặc tạm ngưng điều trị trong trường hợp phản ứng phụ là giảm bạch cầu trung tính/giảm tiểu cầu thể nặng được chi ra dưới đây:

Bệnh nhi CML ở giai đoạn tiến triển cấp tốc và giai đoạn cuối (liều khởi đầu 340 mg/m ²)	*ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l và/hoặc Tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l	1. Kiểm tra xem việc thiếu tế bào máu có liên quan tới bệnh bạch cầu hay không (chọc tủy hoặc sinh thiết). 2. Nếu thiếu tế bào máu không liên quan tới bệnh bạch cầu, giảm liều imatinib xuống 260 mg/m ² . 3. Nếu tế bào máu vẫn tiếp tục giảm trong 2 tuần tiếp theo, thì giảm liều xuống còn 200 mg/m ² . 4. Nếu thiếu tế bào máu xảy ra trong 4 tuần và vẫn không liên quan tới bệnh bạch cầu, thì ngưng điều trị với imatinib tới khi ANC > 1 × 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 20 × 10 ⁹ /l. Sau đó bắt đầu lại với liều 200 mg/m ² .
DFSP (ở liều 800 mg)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l và/hoặc Tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l	1. Ngưng Imatinib tới khi ANC ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Dùng lại thuốc với liều 600 mg. 3. Trong trường hợp lại xảy ra ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l và/hoặc tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l, lặp lại bước 1 và dùng lại imatinib với liều 400 mg.
ANC = Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối		
* xảy ra ít nhất 1 tháng điều trị		

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhi: Không có dữ liệu thực nghiệm trên bệnh nhi dưới 2 tuổi mắc CML. Có ít thực nghiệm điều trị ALL Ph+ ở trẻ em và rất ít thực nghiệm ở trẻ em mắc MDS/MPD và DFSP. Không có kinh nghiệm ở trẻ em hoặc thanh thiếu niên mắc HES/CEL.

Suy gan: Imatinib chuyển hóa chủ yếu qua gan. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nhẹ, trung bình hoặc nặng nên dùng liều khuyến cáo tối thiểu là 400 mg mỗi ngày. Liều dùng có thể giảm bớt nếu không dung nạp.

Bảng phân loại mức độ suy chức năng gan:

Mức độ suy gan	Xét nghiệm
Nhẹ	Tổng lượng bilirubin = 1,5 ULN AST: > ULN (có thể bình thường hoặc < ULN nếu tổng lượng bilirubin > ULN)
Trung bình	Tổng lượng bilirubin: > 1,5-3,0 ULN AST: bất kỳ mức độ nào
Nặng	Tổng lượng bilirubin: > 3-10 ULN AST: bất kỳ mức độ nào

ULN = Giới hạn trên của chỉ số bình thường

AST = aspartat aminotransferase

Suy thận: Bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận hoặc đang lọc máu nên dùng thuốc ở liều khởi đầu khuyến cáo tối thiểu 400 mg/ngày. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân này. Liều dùng có thể giảm nếu không dung nạp. Nếu dung nạp, liều dùng có thể tăng lên.

Người già: Được đồng học của imatinib chưa được nghiên cứu ở người già. Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm hơn 20% bệnh nhân ≥ 65 tuổi thì không thấy có sự khác biệt được đồng học nào đáng kể liên quan đến tuổi tác. Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Khi dùng đồng thời imatinib với các thuốc khác, có khả năng gặp phải tương tác thuốc. Nên thận trọng khi dùng imatinib cùng với các thuốc ức chế protease, các azol kháng nấm, một số macrolid (xem mục Tương tác thuốc), các chất chuyển hóa của CYP3A4 có giới hạn điều trị hẹp (ví dụ: cyclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) hoặc warfarin và các dẫn chất coumarin. Dùng đồng thời imatinib và các chất cảm ứng CYP3A4 (ví dụ, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc *Hypericum perforatum*) có thể làm giảm sinh khả dụng của imatinib và có thể tăng nguy cơ thất bại trong điều trị. Do đó, nên tránh sử dụng nhóm thuốc cảm ứng CYP3A4 với imatinib.

Suy giáp

Đã có báo cáo về suy giáp ở những bệnh nhân cắt bỏ tuyến giáp đã qua điều trị liệu pháp thay levothyroxin khi điều trị với imatinib (xem Tương tác thuốc). Cần theo dõi chặt chẽ lượng hormon kích thích tuyến giáp (TSH) ở những bệnh nhân này.

Nhiễm độc gan

Imatinib được chuyển hóa chủ yếu qua gan, chỉ 13% bài tiết qua thận. Ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan (nhẹ, trung bình và nặng), số lượng tế bào máu ngoại vi và enzym gan nên được theo dõi cẩn thận.

Các trường hợp tổn thương gan, bao gồm suy gan và hoại tử gan, đã được ghi nhận khi dùng imatinib. Khi dùng imatinib kết hợp với phác đồ hóa trị liệu liều cao, đã phát hiện các phản ứng nghiêm trọng ở gan. Nên theo dõi cẩn thận chức năng gan trong trường hợp điều trị đồng thời imatinib với phác đồ hóa trị liệu có khả năng gây suy gan.

Giữ nước

Các triệu chứng giữ nước nghiêm trọng (tràn dịch màng phổi, phù nề, phù phổi, cổ trướng, phù bề mặt) đã được báo cáo trên khoảng 2,5% bệnh nhân mới được chẩn đoán CML điều trị bằng imatinib. Do đó, bệnh nhân được khuyến cáo kiểm tra cân nặng thường xuyên. Việc tăng cân nhanh chóng một cách bất thường nên được kiểm tra cẩn thận và nếu cần thiết nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ và phương pháp điều trị phù hợp. Trong các

HES/CEL (liều khởi đầu 100 mg)	Lượng bạch cầu trung tính (ANC) < 1,0 × 10 ⁹ /l và/hoặc Tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l	1. Ngưng imatinib tới khi ANC ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Điều trị lại với mức liều như trước khi xảy ra phản ứng phụ.
CML giai đoạn mạn tính, MDS/MPD (liều khởi đầu 400 mg) HES/CEL (ở liều 400 mg)	Lượng bạch cầu trung tính (ANC) < 1,0 × 10 ⁹ /l và/hoặc Tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l	1. Ngưng Imatinib tới khi ANC > 1,5 × 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Điều trị lại với mức liều như trước khi xảy ra phản ứng phụ. 3. Trong trường hợp lại xảy ra ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l và/hoặc tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l, nhắc lại bước 1 và sau đó bắt đầu lại với liều 300 mg/ngày
Bệnh nhi CML giai đoạn mạn tính (liều 340 mg/m ²)	Lượng bạch cầu trung tính (ANC) < 1,0 × 10 ⁹ /l và/hoặc Tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l	1. Ngưng imatinib tới khi ANC > 1,5 × 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Điều trị lại với mức liều như trước khi xảy ra phản ứng phụ. 3. Trong trường hợp lại xảy ra ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l và/hoặc tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l, nhắc lại bước 1 và sau đó bắt đầu lại ở liều 260 mg/m ² .
CML và ALL Ph+ giai đoạn tiến triển cấp tốc và cuối (liều khởi đầu 600 mg)	*ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l và/hoặc Tiểu cầu < 50 × 10 ⁹ /l	1. Kiểm tra xem việc thiếu tế bào máu có liên quan tới bệnh bạch cầu hay không (chọc tủy hoặc sinh thiết). 2. Nếu thiếu tế bào máu không liên quan tới bệnh bạch cầu, giảm liều xuống 400 mg. 3. Nếu tế bào máu vẫn tiếp tục giảm trong 2 tuần tiếp theo, thì giảm liều xuống còn 300 mg. 4. Nếu thiếu tế bào máu kéo dài trong 4 tuần và vẫn không liên quan tới bệnh bạch cầu, thì ngưng Imatinib tới khi ANC > 1 × 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 20 × 10 ⁹ /l. Sau đó dùng lại thuốc với liều 300 mg/ngày.

P18-0705R400/77
002016
ALVOTINIB 400 mg



ngiên cứu lâm sàng, tỷ lệ gặp những biến chứng như trên tăng ở những bệnh nhân cao tuổi và những người có tiền sử bệnh tim. Vì vậy, cần thận trọng ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tim.

Bệnh nhân mắc bệnh tim

Bệnh nhân có bệnh tim, yếu tố nguy cơ suy tim hoặc có tiền sử suy thận nên được theo dõi cẩn thận. Bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với suy tim hay suy thận nên được đánh giá và điều trị.

Ở những bệnh nhân mắc hội chứng tăng sinh eosinophil tự phát (HES) có sự xâm nhập của các tế bào HES trong cơ tim, trường hợp sốc tim / suy thất trái được cho là liên quan tới sự mất hạt của tế bào HES khi bắt đầu dùng imatinib. Triệu chứng này có thể phục hồi khi dùng steroid toàn thân cùng các biện pháp hỗ trợ tuần hoàn và tạm thời ngưng dùng imatinib. Nên đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng imatinib ở nhóm bệnh nhân mắc HES/ CEL.

Bệnh nhân mắc loạn sản tủy và tăng sinh tủy xương có sự tái cấu trúc gen PDGFR có thể bị tăng eosinophil. Do đó, cần đánh giá công năng tim và xác định lượng troponin huyết thanh cần được cân nhắc ở những bệnh nhân mắc HES/ CEL và bệnh nhân mắc MDS/ MPD có tăng sinh eosinophil trước khi dùng imatinib. Nếu công năng tim hoặc lượng troponin có gì bất thường, bệnh nhân cần được chuyển gia về tim mạch theo dõi chặt chẽ và nên xem xét dùng steroid toàn thân để dự phòng (1-2 mg/kg) trong 1 - 2 tuần cùng với imatinib để bắt đầu liệu trình điều trị.

Xuất huyết tiêu hóa

Trong nghiên cứu trên những bệnh nhân GIST có khối u ác tính không thể cắt bỏ, 2 triệu chứng xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết nội khối u đều được ghi nhận. Dựa trên những dữ liệu sẵn có, không xác định được yếu tố nguy cơ nào dẫn tới hiện tượng trên (ví dụ kích thước khối u, vị trí khối u, rối loạn đông máu) ở bệnh nhân GIST có nguy cơ chảy máu cao. Do đó cần giám sát chặt chẽ để đề phòng chảy máu ở những bệnh nhân này.

Hội chứng ly giải khối u

Vì nguy cơ xảy ra hội chứng ly giải khối u, nếu bệnh nhân có triệu chứng mất nước và ứn máu cao thì cần được điều trị hoàn toàn những triệu chứng này trước khi dùng imatinib.

Các xét nghiệm lâm sàng

Đếm máu toàn phần phải được thực hiện thường xuyên trong quá trình điều trị với imatinib. Việc điều trị với imatinib ở bệnh nhân CMML với imatinib dễ dẫn tới giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, việc giảm tế bào máu này có thể do các giai đoạn của bệnh và xảy ra thường xuyên hơn với những bệnh nhân đang trong giai đoạn tiến triển hoặc cấp bạch cầu so với bệnh nhân trong giai đoạn mãn. Liều có thể giảm hoặc tạm ngưng điều trị tùy theo tình trạng bệnh nhân (Xem phần Liều lượng và cách dùng).

Bệnh nhân cần được theo dõi chức năng gan thường xuyên (transaminase, bilirubin, alkaline phosphatase).

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nồng độ imatinib huyết tương có vẻ cao hơn ở những bệnh nhân bình thường, có thể do ở những bệnh nhân này lượng alpha-acid glycoprotein (AGP) cao hơn, lượng imatinib liên kết với protein nhiều hơn.

Bệnh nhân suy thận nên được bắt đầu với liều thấp nhất có thể và phải thận trọng nếu bị suy thận nặng (xem mục Liều lượng và Cách dùng).

Trẻ em

Đã có báo cáo các trường hợp chậm phát triển xảy ra ở trẻ em và tiền thanh thiếu niên điều trị với imatinib. Các ảnh hưởng lâu dài của điều trị kéo dài với imatinib với tăng trưởng ở trẻ em chưa được biết. Vì vậy, giám sát chặt chẽ tăng trưởng ở trẻ em khi điều trị imatinib được khuyến cáo.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Có rất ít dữ liệu về sử dụng imatinib trên phụ nữ có thai. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản, nhưng nguy cơ đối với thai nhi thì chưa được biết rõ. Không nên sử dụng imatinib trong thời kỳ mang thai, trừ khi cần thiết. Nếu thuốc được sử dụng trong thời kỳ mang thai, bệnh nhân phải được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Phụ nữ có khả năng mang thai cần được khuyến sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị.

Phụ nữ cho con bú

Có ít thông tin về sự bài tiết imatinib vào sữa. Nghiên cứu trên 2 phụ nữ chỉ ra rằng cả imatinib và chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó có thể được bài tiết vào sữa của người. Trong một nghiên cứu ở 1 bệnh nhân, tỷ lệ imatinib trong huyết tương và sữa 0,5 và 0,9 với chất chuyển hóa. Điều này cho thấy tỷ lệ bài tiết imatinib là khá cao. Tuy nhiên tính trên tổng nồng độ của imatinib và các chất chuyển hóa cùng với lượng sữa tối đa hàng ngày của trẻ, thì lượng imatinib vào cơ thể trẻ là thấp (khoảng 10% của một liều điều trị). Tuy nhiên, do tác động của imatinib với trẻ sơ sinh chưa được nghiên cứu, phụ nữ uống imatinib không nên cho con bú.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân nên được thông báo có thể gặp các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, nhìn mờ hoặc buồn ngủ trong khi điều trị với imatinib. Do đó, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các chất có thể làm tăng nồng độ imatinib trong máu. Các chất ức chế cytochrom P450/CYP3A4 (ví dụ: chất ức chế protease như indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, các azol kháng nấm gồm ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; các macrolid như erythromycin, clarithromycin và telithromycin).

Các chất có thể làm giảm nồng độ imatinib trong máu

Các chất gây cảm ứng CYP3A4 (như dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, phenidone hoặc Hypericum perforatum) có thể làm giảm nồng độ imatinib trong máu và làm tăng nguy cơ thất bại trong điều trị. Việc dùng rifampicin 600 mg đa liều trước khi dùng imatinib có thể làm giảm nồng độ đỉnh huyết tương và sinh khả dụng của imatinib đi ít nhất 54% và 74% theo thứ tự so với lúc không dùng rifampicin. Điều này xảy ra tương tự ở những bệnh nhân bị u thần kinh đệm ác tính điều trị bằng imatinib cùng lúc với các thuốc chống động kinh cảm ứng enzym như carbamazepin, oxcarbazepin và phenytoin. Sinh khả dụng của imatinib giảm 73% ở bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh cảm ứng enzym so với bệnh nhân không dùng.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi imatinib

Imatinib làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của

simvastatin (chất nền của CYP3A4) lên 2 và 3,5 lần, tương ứng. Do đó, cần thận trọng khi dùng imatinib với các thuốc là chất nền của CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp như cyclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, Alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel và quinidin. Imatinib có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 khác như triazolol-benzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin, một số HMG-CoA reductase như các statin,...

Do nguy tăng chảy máu khi sử dụng imatinib (ví dụ như xuất huyết), những bệnh nhân cần thuốc chống đông nên dùng heparin phân tử lượng thấp thay vì các dẫn chất coumarin như warfarin.

Trên in vitro, imatinib ức chế hoạt động cytochrom P450 isoenzym CYP2D6 ở nồng độ tương tự như nồng độ gây tương tác CYP3A4. Imatinib 400 mg x 2 lần/ngày có tác dụng ức chế quá trình chuyển hóa metoprolol CYP2D6 qua trung gian, với C_{max} và AUC của metoprolol tăng khoảng 23% (90% CI [1,16 - 1,30]). Không cần thiết phải chỉnh liều khi dùng imatinib đồng thời với được chất là chất nền CYP2D6, tuy nhiên nên thận trọng với một số chất có khoảng điều trị hẹp như metoprolol. Ở những bệnh nhân được điều trị với metoprolol theo dõi lâm sàng cần được xem xét.

Trên in vitro, imatinib ức chế sự glucoronat hóa paracetamol với giá trị K_i là 58,5 μmol/l. Sự ức chế này đã không được quan sát thấy trên in vitro khi dùng imatinib 400 mg cùng 1000 mg paracetamol. Sự ức chế ở liều cao hơn của imatinib và paracetamol không được nghiên cứu. Do đó cần theo dõi tình trạng bệnh nhân khi dùng imatinib và paracetamol. Ở những bệnh nhân suy tuyến giáp điều trị bằng levothyroxin, nồng độ evothyroxin máu có thể giảm khi dùng đồng thời với imatinib. Do đó nên thận trọng. Tuy nhiên, cơ chế của sự tương tác này vẫn chưa được biết.

Ở bệnh nhân mắc Ph+ALL, có kinh nghiệm lâm sàng khi điều trị imatinib đồng thời với hóa trị liệu (xem Dược lực học), nhưng sự tương tác giữa imatinib và phác đồ hóa trị chưa điển hình. Các phản ứng phụ với imatinib là nhiễm độc gan, ức chế tủy có thể tăng lên. Imatinib dùng cùng với L-asparaginase có thể dẫn tới nhiễm độc gan tăng. Vì vậy, việc sử dụng kết hợp imatinib đòi hỏi phải có biện pháp phòng ngừa đặc biệt.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng phụ được phân loại theo tần suất sau: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), không thường gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000), rất hiếm gặp (< 1/10.000) và không xác định.

Bảng 1: Các tác dụng phụ thu được trong khi tiến hành nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng

Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	
Không thường gặp	Herpes zoster, herpes simplex, viêm mũi họng, viêm phổi, viêm xoang, viêm mô tế bào, viêm đường hô hấp trên, cúm, nhiễm trùng đường niệu, viêm dạ dày, nhiễm trùng huyết.
Hiếm gặp	Nhiễm nấm.
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	
Hiếm gặp	Hội chứng ly giải khối u.
Máu và hệ bạch huyết	
Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu.
Thường gặp	Suy giảm 3 dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, sốt do giảm bạch cầu.
Không thường gặp	Tăng tiểu cầu nguyên phát, giảm lympho, suy tủy, bệnh hạch bạch huyết.
Hiếm gặp	Thiếu máu tan máu.
Trao đổi chất	
Thường gặp	Ăn không ngon.
Không thường gặp	Hạ kali máu, tăng sự thèm ăn, giảm phosphat máu, chán ăn, mất nước, bệnh gout, tăng uric máu, tăng calci máu, tăng đường huyết, hạ natri máu.
Hiếm gặp	Tăng kali máu, hạ magiê máu.
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Mất ngủ
Không thường gặp	Trầm cảm, giảm ham muốn tình dục, lo lắng.
Hiếm gặp	Lú lẫn.
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất phổ biến	Đau đầu.
Thường gặp	Chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác, giảm xúc giác.
Không thường gặp	Chân hội chứng đau nửa đầu, buồn ngủ, ngất xỉu, thần kinh ngoại biên, suy giảm trí nhớ, đau thần kinh tọa, bồn chồn, run, xuất huyết não.
Hiếm gặp	Tăng áp lực nội sọ, co giật, viêm dây thần kinh thị giác.
Rối loạn thị lực	
Thường gặp	Mí mắt phù nề, chảy nước mắt, xuất huyết kết mạc, viêm kết mạc, khô mắt, mờ mắt.

Không thường gặp	Ngừa mắt, đau mắt, phù ổ mắt, xuất huyết màng cứng, xuất huyết võng mạc, viêm bờ mi, phù điểm vàng.
Hiếm gặp	Đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp, phù gai thị.
Rối loạn tai và tiền đình	
Không thường gặp	Chóng mặt, ù tai, giảm thính lực.
Rối loạn tim mạch	
Không thường gặp	Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết, phù phổi.
Hiếm gặp	Chứng loạn nhịp tim, rung nhĩ, ngưng tim, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tràn dịch màng ngoài tim.
Rối loạn hệ mạch	
Thường gặp	Đỏ mặt, xuất huyết.
Không thường gặp	Tăng huyết áp, tụt máu dưới màng cứng, lạnh ngoại vi, hạ huyết áp, hội chứng Raynaud.
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Khó thở, chảy máu cam, ho.
Không thường gặp	Tràn dịch màng phổi, đau hầu - thanh quản, viêm họng.
Hiếm gặp	Đau do sưng màng phổi, xơ hóa phổi, tăng huyết áp phổi, xuất huyết phổi.
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, khó tiêu, đau bụng.
Thường gặp	Đầy hơi, trướng bụng, trào ngược dạ dày-thực quản, táo bón, khô miệng, viêm dạ dày.
Không thường gặp	Viêm miệng, loét miệng, xuất huyết tiêu hóa, ợ hơi, phản ợc, cổ trướng, loét dạ dày, thổ huyết, khó nuốt, viêm tụy.
Hiếm gặp	Viêm đại tràng, tắc ruột, bệnh viêm ruột.
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Tăng enzym gan.
Không thường gặp	Tăng bilirubin máu, viêm gan, vàng da.
Hiếm gặp	Suy gan, hoại tử gan.
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất thường gặp	Phù quanh ổ mắt, viêm da / chàm bội nhiễm / phát ban.
Thường gặp	Ngứa, mặt phù nề, khô da, ban đỏ, rụng tóc, đổ mồ hôi ban đêm, nhạy cảm với ánh sáng.
Không thường gặp	Phát ban, mụn mủ, tăng tiết mồ hôi, nổi mề đay, bầm xuất huyết dưới da, ít lông, giảm sắc tố da, viêm da tróc gảy móng, viêm nang lông, chàm xuất huyết, bệnh vẩy nến, ban xuất huyết, tăng sắc tố da, bong nước.
Hiếm gặp	Viêm da do nhiễm bạch cầu trung tính cố sốt (Hội chứng Sweet), mồng mắt máu, phù mạch thần kinh, mụn nước phát ban, hồng ban đa dạng, viêm mạch do hoại tử bạch cầu, Hội chứng Stevens-Johnson, mụn mủ toàn thân ngoại ban cấp tính.
Rối loạn xương và mô liên kết	
Rất thường gặp	Cơ thất cơ và chuột rút, đau cơ xương bao gồm đau cơ, đau khớp, đau xương.
Thường gặp	Sưng khớp.
Không thường gặp	Cứng khớp và cơ.
Hiếm gặp	Yếu cơ, viêm khớp, tiêu cơ vân / bệnh cơ.
Rối loạn hệ tiết niệu	
Không thường gặp	Đau thận, đái ra máu, suy thận cấp tính, tiết niệu tần số tăng.
Rối loạn hệ sinh sản	
Không thường gặp	Rối loạn chức năng cương dương, rụng kinh, kinh nguyệt không đều, rối loạn chức năng tinh dịch, đau tử cung, vú to, phù bìu.

Hiếm gặp	Xuất huyết nang hoàng thể / u nang buồng trứng xuất huyết.
Rối loạn chung tại vị trí tiêm	
Rất thường gặp	Giữ nước, phù, mệt mỏi.
Thường gặp	Mệt, sốt, phù toàn thân, ớn lạnh, rét run.
Không thường gặp	Đau ngực, khó chịu.
Xét nghiệm kiểm tra	
Rất thường gặp	Tăng cân.
Thường gặp	Giảm cân.
Không thường gặp	Creatinin máu tăng, creatin phosphokinase máu tăng, dehydrogenase lactat máu tăng, phosphatase alkalin máu tăng.
Hiếm gặp	Amylase máu tăng.

Bảng 2: Tác dụng phụ báo cáo trong quá trình lưu hành

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	
Không rõ	Xuất huyết khối u/hoại tử khối u.
Rối loạn hệ miễn dịch	
Không rõ	Sốc phản vệ.
Rối loạn hệ thần kinh	
Không rõ	Phù não.
Rối loạn thị lực	
Không rõ	Xuất huyết thủy tinh thể.
Rối loạn tim	
Không rõ	Viêm màng ngoài tim, chèn ép tim.
Rối loạn mạch	
Không rõ	Huyết khối/thuyên tắc.
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	
Không rõ	Suy hô hấp cấp, bệnh phổi kẽ.
Rối loạn tiêu hóa	
Không rõ	Liệt ruột / tắc ruột, thủng dạ dày-ruột, viêm túi thừa.
Rối loạn da và mô dưới da	
Không rõ	Hội chứng tay-chân, hoại tử thượng bì do nhiễm độc, sùng hóa dạng lichen.
Rối loạn xương và mô liên kết	
Không rõ	Hoại tử xương / hoại tử xương háng; Chậm phát triển ở trẻ em.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Có rất ít dữ liệu nghiên cứu về quá liều. Trong trường hợp quá liều bệnh nhân cần được theo dõi và điều trị triệu chứng. Nhìn chung các trường hợp quá liều đều có thể hồi phục mặc dù được báo cáo ở các mức liều khác nhau.

Người lớn:

1200 - 1600 mg (trong thời gian từ 1 - 10 ngày): Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, phát ban, ban đỏ, phù nề, sưng, mệt mỏi, cơ thất cơ, giảm tiểu cầu, thiếu tế bào máu toàn diện, đau bụng, nhức đầu, chán ăn.

Từ 1800 - 3200 mg (cao nhất là 3200 mg ngày trong 6 ngày): mệt, đau cơ, tăng creatin phosphokinase, tăng bilirubin, đau đường tiêu hóa.

6400 mg (liều duy nhất): Một trong những trường hợp được báo cáo trong y văn có các triệu chứng sau: buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, sốt, mặt sưng, giảm bạch cầu, tăng transaminase.

8 - 10 g (liều duy nhất): Nôn mửa, đau bụng.

Trẻ em:

Một bé trai 3 tuổi dùng imatinib với liều 400 mg đã có triệu chứng nôn, tiêu chảy và chán ăn. Một bé 3 tuổi khác quá liều với liều duy nhất 980 mg bị giảm bạch cầu và tiêu chảy. Trong các trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi mà điều trị hỗ trợ thích hợp.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc đã quá hạn in trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT

Remedica Ltd.

Địa chỉ: Ahamon Street, Limassol Industrial Estate, 3056

Limassol, Síp.