



Rx

IMALUK 100/ IMALUK 400

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN:

IMALUK 100:

Thành phần dược chất: Imatinib mesylat tương đương với Imatinib 100 mg

Thành phần tá dược: Silicified microcrystallin cellulose, mannitol, copovidon, crospovidon, magnesi stearat, opadry 02B82729 màu vàng (HPMC 2910/ hypromellose, titan dioxit, macrogol/PEG 400, oxid sắt vàng, sunset yellow FCF aluminium lake, oxid sắt đỏ), polyethylen glycol 400.

IMALUK 400:

Thành phần dược chất: Imatinib mesylat tương đương với Imatinib 400 mg

Thành phần tá dược: Silicified microcrystallin cellulose, mannitol, copovidon, crospovidon, magnesi stearat, opadry 02B82729 màu vàng (HPMC 2910/ hypromellose, titan dioxit, macrogol/PEG 400, oxid sắt vàng, sunset yellow FCF aluminium lake, oxid sắt đỏ), polyethylen glycol 400.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế:

Imaluk 100: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, 2 mặt lõm, một mặt có khắc số “472” và mặt còn lại có vạch chia.

Imaluk 400: Viên nén bao phim màu vàng, hình thuôn dài, 2 mặt lõm, một mặt có khắc số “475” và mặt còn lại có vạch chia.

CHỈ ĐỊNH:

Imatinib được chỉ định trong điều trị:

- Bệnh nhân người lớn và trẻ em mới được chẩn đoán bị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML) với nhiễm sắc thể Philadelphia (bc_r-abl) dương (Ph +) mà ghép tủy xương không được xem là lựa chọn đầu tay.

- Bệnh nhân người lớn và trẻ em có Ph + CML trong giai đoạn mạn tính sau khi đã thất bại với điều trị bằng interferon alpha, hoặc trong giai đoạn cấp hoặc cơn nguyên bào.
- Bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh bạch cầu lympho cấp với nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph + ALL) mới được chẩn đoán, kết hợp với hóa trị liệu.
- Bệnh nhân người lớn bị Ph + ALL tái phát hoặc dai dẳng khi dùng đơn trị liệu.
- Bệnh nhân người lớn bị rối loạn sản tủy / tăng sinh tủy xương (MDS / MPD) có liên quan tới sự sắp xếp lại gen của các thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR).
- Bệnh nhân người lớn bị hội chứng tăng bạch cầu ái toan tiền triển (HES) và/ hoặc bệnh bạch cầu ái toan mạn tính (CEL) với sự sắp xếp lại FIP1L1-PDGFR α .

Tác dụng của imatinib đối với kết quả cấy ghép tủy xương chưa được xác định.

Imatinib được chỉ định:

- Điều trị cho bệnh nhân người lớn u mô đệm dạ dày-ruột (GIST) ác tính không phẫu thuật được và/ hoặc di căn có Kit (CD 117) dương tính.
- Điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân người lớn có nguy cơ tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ GIST dương tính với Kit (CD117). Bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp hoặc rất thấp không nên nhận điều trị hỗ trợ.
- Điều trị cho bệnh nhân người lớn bị u sarcom sợi bì lỗi (DFSP) không thể cắt bỏ và bệnh nhân người lớn bị DFSP tái phát và/ hoặc di căn không đủ điều kiện phẫu thuật.

Ở bệnh nhân người lớn và trẻ em, hiệu quả của imatinib được dựa trên tỷ lệ đáp ứng toàn bộ về huyết học và di truyền tế bào học và số bệnh nhân sống sót nhưng không tiến triển trong nhóm CML, tỷ lệ đáp ứng về huyết học và di truyền tế bào học trong nhóm Ph + ALL, MDS/ MPD, tỷ lệ đáp ứng về huyết học trong nhóm HES/ CEL và tỷ lệ đáp ứng khách quan ở bệnh nhân người lớn với GIST và DFSP không phẫu thuật được và/ hoặc di căn và số bệnh nhân sống sót nhưng không tái phát GIST. Kinh nghiệm sử dụng imatinib ở bệnh nhân MDS/ MPD liên quan đến sắp xếp lại gen PDGFR rất hạn chế. Ngoại trừ ở trường hợp CML giai đoạn mạn tính mới được chẩn đoán, không có nghiên cứu có kiểm soát chứng minh lợi ích lâm sàng hoặc tăng tỷ lệ sống sót đối với những bệnh này.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng

Nên bắt đầu điều trị bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân có khối u ác tính về huyết học và ung thư mô liên kết ác tính, nếu thích hợp.

Liều dùng cho người lớn bị CML

Liều dùng imatinib được khuyến cáo là 400 mg/ngày đối với người lớn mắc CML ở giai đoạn mạn tính. CML giai đoạn mạn tính được định nghĩa là khi đáp ứng được tất cả các tiêu chí sau: tỷ lệ nguyên tủy bào trong máu và tủy xương < 15%, bạch cầu ưa base trong máu ngoại vi < 20%, tiểu cầu > 100 x 10⁹/l.

Liều dùng imatinib được khuyến cáo là 600 mg/ngày đối với bệnh nhân giai đoạn cấp tính. Giai đoạn cấp tính được xác định bởi sự xuất hiện của một trong những điều sau đây: tỷ lệ nguyên tủy bào trong máu và tủy xương ≥ 15% nhưng < 30%, tỷ lệ nguyên tủy bào và tiểu tủy bào trong máu và tủy xương ≥ 30% (nguyên tủy bào < 30%), bạch cầu ưa base trong máu ngoại vi ≥ 20%, tiểu cầu < 100 x 10⁹/l không liên quan đến điều trị.

Liều imatinib được khuyến cáo là 600 mg/ngày đối với người lớn trong giai đoạn cơn nguyên bào. Giai đoạn cơn nguyên bào được định nghĩa là tỷ lệ nguyên tủy bào trong máu và tủy xương ≥ 30% hoặc bệnh ngoài tủy xương mà không phải chứng to gan lách.

Thời gian điều trị: Trong các nghiên cứu lâm sàng, điều trị với imatinib được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển. Ảnh hưởng của việc dừng điều trị sau khi đạt được kết quả đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn chưa được nghiên cứu.

Liều tăng từ 400 mg đến 600 mg hoặc 800 mg ở bệnh nhân giai đoạn mạn tính, hoặc từ 600 mg đến tối đa là 800 mg (được chia thành 400 mg x 2 lần/ngày) ở bệnh nhân giai đoạn cấp hoặc cơn cấp có thể được xem xét khi không có phản ứng ngoại ý nặng và giảm bạch cầu trung tính không liên quan đến giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu trầm trọng trong các trường hợp sau đây: Tiến triển bệnh (bất cứ lúc nào); không đạt được đáp ứng huyết học theo yêu cầu sau ít nhất 3 tháng điều trị; thất bại trong việc đạt được đáp ứng tế bào sau 12 tháng điều trị; hoặc mất đáp ứng huyết học và/ hoặc đáp ứng tế bào đã đạt được trước đó. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ sau khi tăng liều do tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn có thể tăng ở liều cao hơn.

Liều dùng cho trẻ bị CML

Liều dùng cho trẻ em nên được căn cứ vào diện tích bề mặt cơ thể (mg/m²). Liều 340 mg/m² mỗi ngày được khuyến cáo cho trẻ em có CML giai đoạn mạn tính và giai đoạn CML tiến triển (không vượt quá liều tổng 800 mg). Có thể uống thuốc một lần mỗi ngày hoặc thay vào đó, liều hàng ngày có thể được chia thành hai lần - một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối. Khuyến cáo về liều hiện đang được dựa trên một số ít bệnh nhi. Không có kinh nghiệm về điều trị ở trẻ em dưới 2 tuổi.

Liều tăng từ 340 mg/m² mỗi ngày lên 570 mg/m² mỗi ngày (không được vượt quá liều 800 mg) có thể được xem xét ở trẻ em khi không có tác dụng không mong muốn nặng và bệnh giảm bạch cầu trung tính không liên quan đến giảm bạch cầu nghiêm trọng hoặc giảm tiểu

cầu trong các trường hợp sau: Tiến triển bệnh (bất cứ lúc nào); không đạt được đáp ứng huyết học thích hợp sau ít nhất 3 tháng điều trị; thất bại trong việc đạt được đáp ứng tế bào sau 12 tháng điều trị; hoặc mất đáp ứng huyết học và/ hoặc đáp ứng tế bào đã đạt được trước đó. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ sau khi tăng liều do tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn có thể tăng ở liều cao hơn.

Liều dùng cho bệnh Ph + ALL ở người lớn

Liều imatinib được khuyến dùng là 600 mg/ngày đối với người lớn bị Ph + ALL. Các chuyên gia huyết học trong điều trị bệnh này nên giám sát việc điều trị trong tất cả các giai đoạn.

Lịch trình điều trị: Trên cơ sở dữ liệu hiện có, imatinib đã được báo cáo có hiệu quả và an toàn khi dùng với liều 600 mg/ngày kết hợp với hóa trị liệu trong giai đoạn đầu, các giai đoạn củng cố và duy trì hóa trị cho người lớn mới được chẩn đoán Ph + ALL. Thời gian điều trị imatinib có thể thay đổi theo phác đồ điều trị được lựa chọn, nhưng thường điều trị với imatinib lâu hơn thì mang lại kết quả tốt hơn.

Đối với người lớn bị Ph + ALL tái phát hoặc dai dẳng, sử dụng đơn trị liệu imatinib với liều 600 mg/ngày là an toàn, hiệu quả và có thể dùng cho đến bệnh tiến triển.

Liều dùng cho trẻ em bị Ph + ALL

Liều dùng cho trẻ em nên được căn cứ vào diện tích bề mặt cơ thể (mg/m^2). Liều 340 mg/m^2 mỗi ngày được khuyến cáo cho trẻ em bị Ph + ALL (không vượt quá liều tổng 600 mg).

Liều dùng cho bệnh MDS / MPD

Liều imatinib được khuyến cáo là 400 mg/ngày đối với người lớn bị MDS/MPD.

Thời gian điều trị: Trong một nghiên cứu lâm sàng duy nhất được báo cáo cho đến nay, điều trị với imatinib được tiếp tục cho đến khi tiến triển bệnh. Vào thời điểm phân tích, thời gian điều trị trung vị là 47 tháng (24 ngày - 60 tháng).

Liều dùng cho bệnh HES/CEL

Liều khuyến cáo của imatinib là 100 mg/ngày đối với người lớn bị HES/CEL.

Liều tăng từ 100 mg đến 400 mg có thể được xem xét khi không có phản ứng ngoại ý nếu các đánh giá chứng minh sự đáp ứng không đầy đủ đối với điều trị.

Điều trị nên được tiếp tục miễn là bệnh nhân tiếp tục đạt được lợi ích.

Liều dùng cho bệnh GIST

Liều khuyến cáo của imatinib là 400 mg/ngày đối với người lớn bị GIST ác tính không phẫu thuật được và/ hoặc di căn.

Dữ liệu về ảnh hưởng khi tăng liều từ 400 mg đến 600 mg hoặc 800 mg ở bệnh nhân tiến triển ở liều thấp hơn còn hạn chế.

Thời gian điều trị: Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân GIST, việc điều trị với imatinib được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển. Tại thời điểm phân tích, thời gian điều trị trung vị là 7 tháng (7 ngày đến 13 tháng). Ảnh hưởng của việc ngừng điều trị sau khi đạt được đáp ứng chưa được nghiên cứu.

Liều imatinib được khuyến dùng là 400 mg/ngày để điều trị hỗ trợ cho người lớn sau khi phẫu thuật loại bỏ GIST. Thời gian điều trị tối ưu vẫn chưa được xác định. Thời gian điều trị trong nghiên cứu lâm sàng hỗ trợ chỉ định này là 36 tháng.

Liều dùng cho bệnh DFSP

Liều dùng imatinib được khuyến dùng là 800 mg/ngày đối với người lớn bị DFSP.

Điều chỉnh liều khi gặp phải các tác dụng không mong muốn

Phản ứng ngoại ý không liên quan đến huyết học

Nếu phản ứng ngoại ý nghiêm trọng không liên quan đến huyết học tiến triển khi dùng imatinib, nên ngừng điều trị cho đến khi tác dụng ngoại ý đó đã được giải quyết. Sau đó, điều trị có thể được tiếp tục nếu thích hợp, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng ban đầu của biến cố.

Nếu xảy ra tăng bilirubin > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (IULN) hoặc tăng transaminase ở gan > 5 x IULN, nên ngừng dùng imatinib cho đến khi nồng độ bilirubin trở lại < 1,5 x IULN và nồng độ transaminase giảm xuống < 2,5 x IULN. Điều trị bằng imatinib sau đó có thể tiếp tục với liều hàng ngày đã giảm. Ở người lớn nên giảm liều từ 400 xuống 300 mg hoặc từ 600 xuống 400 mg, hoặc từ 800 mg xuống 600 mg, và ở trẻ em từ 340 xuống 260 mg/m²/ngày.

Tác dụng không mong muốn liên quan đến huyết học

Giảm liều hoặc ngừng điều trị đối với bệnh giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu nặng được khuyến cáo theo bảng dưới đây.

Điều chỉnh liều đối với giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu:

HES/ (liều đầu 100 mg)	CEL khởi	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10 ⁹ /l	1. Dừng imatinib cho đến khi ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Tiếp tục điều trị bằng imatinib với liều trước đó (tức là liều trước khi xảy ra phản ứng ngoại ý nghiêm trọng)
CML đoạn tính, MPD	giai mạn MDS/ và	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l và/ hoặc tiểu cầu < 50 x 10 ⁹ /l	1. Dừng imatinib cho đến khi ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l và tiểu cầu ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Tiếp tục điều trị bằng imatinib với liều trước đó (tức là liều trước khi xảy ra phản ứng ngoại ý nghiêm trọng)

<p>GIST (Liều khởi đầu 400 mg) HES/CEL (liều 400 mg)</p>		<p>trọng).</p> <p>3. Trong trường hợp tái phát ANC < 1,0 x 10⁹/l và/ hoặc tiểu cầu < 50 x 10⁹/l, lặp lại bước 1 và tiếp tục dùng imatinib ở liều giảm là 300 mg.</p>
<p>CML giai đoạn mạn tính ở trẻ em (liều 340 mg/m²)</p>	<p>ANC < 1,0 x 10⁹/l và/hoặc tiểu cầu < 50 x 10⁹/l</p>	<p>1. Dừng imatinib cho đến khi ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l và tiểu cầu ≥ 75 x 10⁹/l.</p> <p>2. Tiếp tục điều trị bằng imatinib với liều trước đó (Tức là liều trước khi xảy ra phản ứng ngoại ý nghiêm trọng).</p> <p>3. Trong trường hợp tái phát ANC < 1,0 x 10⁹/l và/ hoặc tiểu cầu < 50 x 10⁹/l, lặp lại bước 1 và tiếp tục dùng imatinib với liều giảm là 260 mg/m²</p>
<p>Giai đoạn cấp tính CML và giai đoạn cơn nguyên bào và Ph + ALL (liều khởi đầu 600 mg)</p>	<p>^aANC < 0,5 x 10⁹/l và/hoặc tiểu cầu < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1. Kiểm tra xem giảm tế bào máu có liên quan đến bệnh bạch cầu hay không (chọc dò tủy xương hoặc sinh thiết).</p> <p>2. Nếu giảm tế bào máu không liên quan đến bệnh bạch cầu, giảm liều imatinib đến 400 mg.</p> <p>3. Nếu giảm tế bào máu kéo dài trong 2 tuần, giảm đến liều 300 mg.</p> <p>4. Nếu sự giảm tế bào máu vẫn tồn tại trong 4 tuần và vẫn không liên quan đến bệnh bạch cầu, dừng imatinib cho đến khi ANC ≥ 1 x 10⁹/l và tiểu cầu ≥ 20 x 10⁹/l, sau đó tiếp tục điều trị với liều 300 mg.</p>
<p>Giai đoạn cấp tính CML ở trẻ em và giai đoạn cơn nguyên bào (liều khởi đầu 340 mg/m²)</p>	<p>^aANC < 0,5 x 10⁹/l và/hoặc tiểu cầu < 10 x 10⁹/l</p>	<p>1. Kiểm tra xem giảm tế bào máu có liên quan đến bệnh bạch cầu hay không (chọc dò tủy xương hoặc sinh thiết).</p> <p>2. Nếu giảm tế bào máu không liên quan đến bệnh bạch cầu, giảm liều imatinib xuống 260 mg/m².</p> <p>3. Nếu giảm tế bào máu kéo dài trong 2 tuần, giảm đến liều 200 mg/m².</p> <p>4. Nếu giảm tế bào máu vẫn tồn tại trong 4 tuần và vẫn không liên quan đến bệnh bạch cầu, dừng</p>

		imatinib cho đến khi ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ và tiểu cầu $\geq 20 \times 10^9/l$, sau đó tiếp tục điều trị với liều 200 mg/m ²
DFSP (liều 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ và/hoặc tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$	1. Dừng imatinib cho đến khi ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ và tiểu cầu $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Tiếp tục điều trị bằng imatinib với liều 600 mg. 3. Trong trường hợp tái phát ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ và/hoặc tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$, lặp lại bước 1 và tiếp tục imatinib với liều đã giảm là 400 mg.
ANC = số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối * xảy ra sau ít nhất 1 tháng điều trị		

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

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

Tính an toàn và hiệu quả của imatinib ở trẻ em dưới 18 tuổi bị MDS / MPD, DFSP, GIST và HES/ CEL chưa được xác định trong các báo cáo nghiên cứu lâm sàng.

Bệnh nhân suy gan: Imatinib được chuyển hóa chủ yếu qua gan. Bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ, trung bình hoặc nặng cần được cho dùng liều tối thiểu là 400 mg mỗi ngày. Có thể giảm liều nếu không dung nạp được.

Phân loại rối loạn chức năng gan:

Rối loạn chức năng gan	Xét nghiệm chức năng gan
Nhẹ	Bilirubin toàn phần: = 1,5 ULN AST: $> ULN$ (có thể bình thường hoặc $< ULN$ nếu bilirubin toàn phần $> ULN$)
Trung bình	Bilirubin toàn phần: $> 1,5-3,0 ULN$ AST: Bất kỳ
Nặng	Bilirubin toàn phần: $> 3-10 ULN$ AST: Bất kỳ

ULN = giới hạn trên của mức bình thường

AST = aspartat aminotransferase

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận: Bệnh nhân có rối loạn chức năng thận hoặc chạy thận nên được dùng liều tối thiểu 400mg dùng hàng ngày như liều khởi đầu. Tuy nhiên, cần thận trọng ở những bệnh nhân này. Liều có thể giảm nếu không dung nạp. Nếu dung nạp, có thể tăng liều trong trường hợp kém hiệu quả.

Người cao tuổi: Dược động học của imatinib chưa được nghiên cứu cụ thể ở người cao tuổi. Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học liên quan đến tuổi tác ở người lớn trong các nghiên cứu lâm sàng có trên 20% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Không có liều cụ thể được khuyến cáo ở người cao tuổi.

Cách dùng: Dùng đường uống.

Liều được kê đơn phải được uống cùng thức ăn và một ly nước lớn để giảm nguy cơ kích ứng đường tiêu hóa. Liều 400 mg hoặc 600 mg nên được dùng một lần mỗi ngày, trong khi liều 800 mg mỗi ngày nên được chia thành 2 liều 400 mg, dùng hai lần một ngày, vào buổi sáng và tối.

Đối với bệnh nhân không nuốt được viên nén bao phim, viên thuốc có thể được phân tán trong ly nước lọc hoặc nước táo. Cần phải cho số lượng viên thuốc cần thiết vào lượng nước giải khát thích hợp (khoảng 50 ml cho viên 100 mg và 200 ml cho viên 400 mg) và khuấy bằng thìa. Uống hỗn dịch sau khi viên thuốc rã hoàn toàn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Khi imatinib được dùng đồng thời với các thuốc khác, có thể có tương tác thuốc. Cần thận trọng khi dùng imatinib với chất ức chế protease, thuốc chống nấm nhóm azol, một số loại macrolid, cơ chất của CYP3A4 với khoảng điều trị hẹp (ví dụ như cyclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) hoặc warfarin và các thuốc dẫn chất coumarin khác.

Sử dụng đồng thời imatinib và các sản phẩm thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (ví dụ: dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc *Hypericum perforatum*, hay còn gọi là St John's Wort) có thể làm giảm đáng kể nồng độ imatinib, có khả năng làm tăng nguy cơ thất bại điều trị. Vì vậy, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh và imatinib.

Thiếu năng tuyến giáp

Các trường hợp của thiếu năng tuyến giáp trên lâm sàng đã được báo cáo ở các bệnh nhân cắt bỏ tuyến giáp đang điều trị thay thế bằng levothyroxin trong khi điều trị bằng imatinib. Cần phải theo dõi chặt chẽ mức hormon kích thích tuyến giáp (TSH) ở những bệnh nhân này.

Độc tính trên gan

Imatinib được chuyển hóa chủ yếu qua gan, và chỉ có 13% bài tiết qua thận. Ở bệnh nhân suy gan (nhẹ, trung bình hoặc nặng), đếm tế bào máu ngoại vi và các enzym gan cần được theo dõi chặt chẽ. Cần lưu ý rằng bệnh nhân GIST có thể có u di căn ở gan và có thể dẫn đến suy gan.

Các trường hợp tổn thương gan, bao gồm suy gan và hoại tử gan, đã được ghi nhận với imatinib. Khi imatinib được kết hợp với phác đồ hóa trị liệu liều cao, đã phát hiện tăng các phản ứng nghiêm trọng ở gan. Nên theo dõi cẩn thận chức năng gan trong trường hợp imatinib được kết hợp với phác đồ hoá trị liệu mà đã biết là có liên quan đến rối loạn chức năng gan.

Úc dích

Các trường hợp úc dích nghiêm trọng (tràn dịch màng phổi, phù nề, phù phổi, cổ trướng, phù nông) đã được báo cáo ở khoảng 2,5% số bệnh nhân CML mới được chẩn đoán đang dùng imatinib. Vì vậy, khuyến khích thường xuyên theo dõi cân nặng của bệnh nhân. Tăng cân nhanh bất ngờ nên được xem xét cẩn thận và nếu cần, phải thực hiện các biện pháp chăm sóc hỗ trợ và điều trị thích hợp. Trong báo cáo các nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ mắc gia tăng ở người già và người có tiền sử bệnh tim. Do đó, cẩn thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng tim.

Bệnh nhân có bệnh tim

Bệnh nhân bị bệnh tim, có yếu tố nguy cơ suy tim hoặc tiền sử suy thận nên được theo dõi cẩn thận, và bất kỳ bệnh nhân nào có dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh tim hoặc suy thận cần được đánh giá và điều trị.

Ở những bệnh nhân có hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES) với thâm nhiễm của tế bào HES trong cơ tim, đã có trường hợp bị sốc tim/ rối loạn chức năng thất trái có liên quan đến sự mất hạt của tế bào HES khi bắt đầu điều trị bằng imatinib. Tình trạng này đã được báo cáo là có thể phục hồi khi sử dụng các steroid toàn thân, các biện pháp hỗ trợ tuần hoàn và tạm thời ngừng dùng imatinib. Do các phản ứng ngoại ý ở tim đã được báo cáo không thường xuyên với imatinib, nên đánh giá cẩn thận về lợi ích/ nguy cơ khi dùng imatinib ở bệnh nhân HES/ CEL trước khi bắt đầu điều trị.

Loạn sản tủy/ tăng sinh tủy xương với sự sắp xếp lại gen PDGFR có thể liên quan đến nồng độ bạch cầu ái toan cao. Bệnh nhân bị HES/ CEL, bệnh nhân bị MDS/ MPD liên quan đến tình trạng nồng độ bạch cầu ái toan cao cần được đánh giá bởi chuyên gia tim mạch, thực hiện siêu âm tim và xác định troponin huyết thanh ở trước khi dùng imatinib. Nếu một trong hai có bất thường, cần xem xét theo dõi bởi chuyên gia tim mạch và sử dụng dự phòng

steroid toàn thân (1-2 mg/ kg) trong một đến hai tuần đồng thời với imatinib khi bắt đầu điều trị.

Xuất huyết đường tiêu hóa

Trong nghiên cứu ở bệnh nhân bị GIST không phẫu thuật được và/hoặc di căn, đã có báo cáo xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết trong khối u. Dựa trên dữ liệu có sẵn, không có các yếu tố tiên đề nào (ví dụ kích thước khối u, vị trí khối u, rối loạn đông máu) được xác định khiến bệnh nhân bị GIST có nguy cơ cao hơn đối với một trong hai loại xuất huyết. Vì tăng mạch máu và xu hướng chảy máu là một phần của quá trình tự nhiên và lâm sàng của GIST, nên áp dụng các quy trình và thực hành chuẩn để giám sát và quản lý xuất huyết ở tất cả các bệnh nhân.

Ngoài ra, giãn mạch máu dạ dày (GAVE), một nguyên nhân hiếm gặp của xuất huyết tiêu hóa đã được báo cáo tự phát ở bệnh nhân CML, ALL và các bệnh khác. Khi cần, có thể xem xét việc ngừng dùng imatinib.

Hội chứng ly giải khối u

Do có thể xảy ra hội chứng ly giải khối u (TLS), khuyến cáo điều chỉnh sự mất nước đăng kê trên lâm sàng và điều trị nồng độ acid uric cao trước khi bắt đầu dùng imatinib.

Viêm gan B tái hoạt động

Viêm gan B tái hoạt động ở bệnh nhân mang virus viêm gan B mạn tính đã xảy ra sau khi dùng các chất ức chế tyrosin kinase BCR-ABL. Một số trường hợp gây hậu quả suy gan cấp tính hoặc viêm gan tối cấp dẫn đến ghép gan hoặc gây tử vong.

Bệnh nhân cần được kiểm tra nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị bằng imatinib. Các chuyên gia về bệnh gan và điều trị viêm gan B cần tham vấn trước khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân có huyết thanh dương tính với viêm gan B (kể cả những người có bệnh đang hoạt động) và đối với bệnh nhân có kết quả dương tính với HBV trong quá trình điều trị. Những người nhiễm HBV cần điều trị bằng imatinib nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của HBV thể hoạt động trong suốt quá trình điều trị và vài tháng sau khi chấm dứt điều trị.

Quang độc tính

Nên tránh hoặc giảm thiểu việc phơi nhiễm với ánh nắng trực tiếp do nguy cơ phản ứng độc với ánh sáng khi điều trị bằng imatinib. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để sử dụng các biện pháp như quần áo bảo vệ hoặc kem chống nắng có chỉ số chống nắng (SPF) cao.

Bệnh lý huyết khối vi mạch

Các chất ức chế tyrosine kinase BCR-ABL (TKIs) có liên quan đến bệnh lý huyết khối vi mạch (TMA), bao gồm các báo cáo riêng lẻ đối với imatinib. Nếu các phát hiện từ xét

nghiệm hoặc trên lâm sàng có liên quan đến TMA xuất hiện ở bệnh nhân nhận imatinib, nên ngừng điều trị và đánh giá toàn diện về TMA, bao gồm xác định hoạt tính ADAMTS13 và kháng thể kháng ADAMTS13. Nếu kháng thể kháng ADAMTS13 tăng lên kèm với hoạt tính ADAMTS13 thấp, không nên tiếp tục điều trị bằng imatinib.

Xét nghiệm

Xét nghiệm công thức máu toàn bộ cần được tiến hành thường xuyên trong suốt quá trình điều trị bằng imatinib. Điều trị bệnh nhân CML bằng imatinib có liên quan đến chứng giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, sự giảm các tế bào máu này có thể liên quan đến tình trạng của bệnh đang được điều trị và thường gặp hơn ở bệnh nhân bị CML giai đoạn tăng tốc hoặc giai đoạn cơn nguyên bào so với bệnh nhân bị CML mạn tính. Điều trị bằng imatinib có thể được tạm ngừng hoặc có thể giảm liều, như khuyến cáo trong phần Liều dùng.

Chức năng gan (transaminase, bilirubin, alkaline phosphatase) nên được theo dõi thường xuyên ở bệnh nhân dùng imatinib.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nồng độ imatinib trong huyết tương dường như cao hơn ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, có thể do nồng độ cao của alpha-acid glycoprotein trong huyết tương (AGP), một protein gắn với imatinib, ở những bệnh nhân này. Bệnh nhân bị suy thận cần được dùng liều khởi đầu tối thiểu. Bệnh nhân suy thận nặng nên được điều trị một cách thận trọng. Có thể giảm liều nếu không dung nạp.

Điều trị lâu dài với imatinib có thể liên quan đến suy giảm đáng kể chức năng thận trên lâm sàng. Do đó, nên đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị bằng imatinib và theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị, đặc biệt chú ý đến bệnh nhân có biểu hiện của các yếu tố nguy cơ rối loạn chức năng thận. Nếu chức năng thận bị rối loạn, cần kiểm soát ^{liều} điều trị thích hợp với hướng dẫn điều trị tiêu chuẩn.

Trẻ em

Đã có báo cáo chậm phát triển xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên dùng imatinib. Trong một nghiên cứu quan sát ở bệnh nhi CML, giảm có ý nghĩa thống kê (nhưng không chắc liên quan trên lâm sàng) ở trung vị của điểm lệch so với chiều cao chuẩn sau 12 và 24 tháng điều trị được báo cáo ở 2 nhóm nhỏ bất kể tình trạng dậy thì hay giới tính. Khuyến cáo giám sát chặt chẽ sự phát triển ở trẻ em khi điều trị bằng imatinib.

Tá dược

Thuốc có chứa sunset yellow, có thể gây các phản ứng dị ứng.

SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải được khuyên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất 15 ngày sau khi ngừng điều trị.

Phụ nữ có thai

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng imatinib ở phụ nữ có thai. Đã có báo cáo thời kỳ hậu mãi về sảy thai tự phát và dị tật bẩm sinh ở trẻ được sinh ra bởi người mẹ dùng imatinib. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã báo cáo độc tính sinh sản và nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi chưa được biết. Không nên dùng imatinib trong thai kỳ trừ khi thật sự cần thiết. Nếu sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai, bệnh nhân phải được thông báo về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Có rất ít thông tin về phân bố của imatinib trong sữa mẹ. Các nghiên cứu được báo cáo ở phụ nữ cho con bú cho biết cả imatinib và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều có thể được phân bố vào sữa mẹ. Tỷ lệ huyết tương/sữa mẹ được nghiên cứu trên một bệnh nhân được xác định 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. Dựa trên nồng độ kết hợp giữa imatinib và chất chuyển hóa và lượng sữa tiêu thụ tối đa hàng ngày của trẻ sơ sinh, nồng độ tiếp xúc toàn phần dự đoán là thấp (~ 10% liều điều trị). Tuy nhiên, do chưa rõ ảnh hưởng của tiếp xúc với imatinib ở nồng độ thấp ở trẻ sơ sinh, phụ nữ không nên cho con bú khi điều trị với imatinib và tối thiểu 15 ngày sau khi ngưng điều trị với imatinib.

Khả năng sinh sản

Trong báo cáo nghiên cứu phi lâm sàng, khả năng sinh sản của chuột cống đực và chuột cống cái không bị ảnh hưởng mặc dù ảnh hưởng trên các thông số sinh sản đã được ghi nhận. Nghiên cứu ở bệnh nhân dùng imatinib và ảnh hưởng của nó đối với khả năng sinh sản và sự hình thành giao tử chưa được thực hiện. Bệnh nhân lo ngại về khả năng sinh sản khi điều trị bằng imatinib nên tham khảo ý kiến của bác sĩ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Bệnh nhân nên được khuyên có thể gặp tác dụng không mong muốn như chóng mặt, mờ mắt hoặc buồn ngủ trong quá trình điều trị với imatinib. Do đó, khuyến cáo cẩn thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

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

Các chất ức chế hoạt động isoenzym CYP3A4 cytochrom P450 (ví dụ các chất ức chế protease như indinavir, lopinavir/ ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; thuốc chống nấm loại azol bao gồm ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; một số loại macrolid như erythromycin, clarithromycin và telithromycin) có thể làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ imatinib. Đã có báo cáo rằng tăng đáng kể nồng độ imatinib (C_{max} và AUC trung bình của imatinib tăng lần lượt là 26% và 40%) ở đối tượng khỏe mạnh khi dùng đồng thời với một liều đơn ketoconazol (một chất ức chế CYP3A4). Cần thận trọng khi dùng imatinib với chất ức chế CYP3A4.

Các hoạt chất có thể làm giảm nồng độ imatinib trong huyết tương:

Các chất cảm ứng hoạt động của CYP3A4 (ví dụ dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidon hoặc *Hypericum perforatum*, hay còn gọi là St John's Wort) có thể làm giảm đáng kể nồng độ imatinib, có khả năng làm tăng nguy cơ thất bại điều trị. Điều trị trước với đa liều rifampicin 600 mg, sau đó là một liều đơn 400 mg imatinib dẫn đến giảm C_{max} và $AUC_{(0-\infty)}$ tương ứng ít nhất là 54% và 74% so với các giá trị khi không điều trị với rifampicin. Kết quả tương tự được báo cáo ở bệnh nhân u thần kinh đệm ác tính được điều trị bằng imatinib trong khi dùng thuốc chống động kinh do cảm ứng enzym (EIAED), ví dụ như carbamazepin, oxcarbazepin và phenytoin. AUC của imatinib trong huyết tương giảm 73% so với bệnh nhân không thuộc nhóm EIAED. Cần tránh sử dụng đồng thời rifampicin hoặc các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 khác và imatinib.

Các hoạt chất có thể bị thay đổi nồng độ trong huyết tương bởi imatinib

Imatinib làm tăng C_{max} và AUC trung bình của simvastatin (cơ chất của CYP3A4) tương ứng là 2 và 3,5 lần, cho thấy imatinib ức chế CYP3A4. Do đó, cần thận trọng khi dùng imatinib với cơ chất của CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (ví dụ 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 khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: triazolo-benzodiazepin, các thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridin, một số chất ức chế HMG-CoA reductase, như các statin, ...).

Do đã biết tăng nguy cơ bị chảy máu khi sử dụng imatinib (ví dụ: xuất huyết), bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc chống đông máu trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin tiêu chuẩn, thay cho dẫn chất coumarin như warfarin.

Trong nghiên cứu *in vitro*, imatinib ức chế hoạt tính isoenzym CYP2D6 cytochrom P450 ở nồng độ tương tự như nồng độ ảnh hưởng đến hoạt động của CYP3A4. Imatinib ở liều 400 mg hai lần mỗi ngày có tác dụng ức chế quá trình chuyển hóa metoprolol qua trung gian CYP2D6, với C_{max} và AUC của metoprolol tăng khoảng 23% (90% CI [1,16-1,30]). Việc

điều chỉnh liều lượng như không cần thiết khi imatinib dùng đồng thời với cơ chất của CYP2D6, tuy nhiên cần thận trọng với các cơ chất của CYP2D6 có khoảng điều trị hẹp như metoprolol. Cần theo dõi bệnh nhân dùng metoprolol trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu *in vitro*, imatinib ức chế O-glucuronid hóa paracetamol với giá trị K_i là 58,5 micromol/l. Sự ức chế này chưa được báo cáo ở nghiên cứu *in vivo* sau khi dùng imatinib 400 mg và paracetamol 1000 mg. Liều cao hơn của imatinib và paracetamol chưa được nghiên cứu.

Do đó nên thận trọng khi sử dụng đồng thời liều cao imatinib và paracetamol.

Ở bệnh nhân cắt tuyến giáp dùng levothyroxin, cần thận trọng do nồng độ levothyroxin trong huyết tương có thể giảm khi dùng đồng thời với imatinib. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa rõ cơ chế của tương tác này.

Ở bệnh nhân bị Ph + ALL, đã có kinh nghiệm lâm sàng khi phối hợp imatinib với hóa trị liệu, nhưng tương tác thuốc-thuốc giữa imatinib và phác đồ hóa trị liệu không được mô tả kỹ. Tác dụng không mong muốn của imatinib, như độc tính trên gan, suy tủy hoặc các tác dụng khác, có thể tăng lên và có báo cáo rằng sử dụng đồng thời với L-asparaginase có thể có liên quan với tăng độc tính trên gan. Do đó, việc sử dụng imatinib trong phối hợp thuốc cần đặc biệt thận trọng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Dữ liệu an toàn được báo cáo của imatinib được trình bày dưới đây:

Bệnh nhân trong giai đoạn tiến triển của bệnh ác tính có thể có nhiều tình trạng rối loạn y tế làm cho quan hệ nhân quả của các phản ứng bất lợi rất khó đánh giá do sự đa dạng của các triệu chứng liên quan đến bệnh nền, do sự tiến triển của bệnh, và sự phối hợp của nhiều thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh CML, ngưng sử dụng thuốc do các phản ứng ngoại ý liên quan đến thuốc được báo cáo ở 2,4% bệnh nhân mới được chẩn đoán, 4% bệnh nhân giai đoạn mạn tính sau khi thất bại điều trị với interferon, 4% bệnh nhân trong giai đoạn cấp tính sau khi thất bại điều trị với interferon và 5% bệnh nhân giai đoạn cơn nguyên bào sau khi thất bại điều trị với interferon. Đối với bệnh GIST, thuốc nghiên cứu đã bị ngưng sử dụng do tác ứng ngoại ý liên quan đến thuốc ở 4% bệnh nhân.

Các phản ứng không mong muốn tương tự nhau ở tất cả các chỉ định, với hai ngoại lệ. Có nhiều suy tủy được báo cáo ở bệnh nhân CML so với GIST, có thể là do bệnh nền. Trong nghiên cứu được báo cáo ở bệnh nhân bị GIST không thể phẫu thuật được và/hoặc di căn, 7 (5%) bệnh nhân bị chảy máu mức độ 3/4 theo tiêu chuẩn độc tính thông thường (CTC), chảy

máu trong khối u (3 bệnh nhân) hoặc cả hai (1 bệnh nhân). Vị trí khối u tiêu hóa có thể là nguyên nhân chảy máu tiêu hóa. Xuất huyết tiêu hóa và khối u có thể nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong. Tác dụng không mong muốn có liên quan đến thuốc thường gặp nhất ($\geq 10\%$) ở cả hai trường hợp đều là buồn nôn nhẹ, nôn, tiêu chảy, đau bụng, mệt mỏi, đau cơ, co thắt cơ và phát ban. Phù nông thường gặp trong tất cả các nghiên cứu và được mô tả chủ yếu là phù quanh hốc mắt hoặc phù chi dưới. Tuy nhiên, sưng phù hiếm khi trầm trọng và có thể được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, các biện pháp hỗ trợ khác hoặc bằng cách giảm liều imatinib.

Khi imatinib được kết hợp với hóa trị liệu liều cao ở bệnh nhân Ph + ALL, độc tính thoáng qua ở dạng tăng transaminase và tăng bilirubin máu đã được báo cáo. Xem xét cơ sở dữ liệu an toàn hạn chế, các biến cố bất lợi được báo cáo cho đến nay ở trẻ em là phù hợp với dữ liệu an toàn đã biết ở người lớn bị Ph + ALL. Cơ sở dữ liệu an toàn ở trẻ em bị Ph + ALL rất hạn chế mặc dù không có mối lo ngại về an toàn mới được xác định.

Các phản ứng ngoại ý khác như tràn dịch màng phổi, cổ trướng, phù phổi và tăng cân nhanh kèm hoặc không kèm phù nông có thể được gọi chung là "ứ dịch". Những phản ứng này thường có thể được điều trị bằng cách ngừng imatinib tạm thời và với thuốc lợi tiểu và các biện pháp chăm sóc hỗ trợ thích hợp khác. Tuy nhiên, một số trong các phản ứng này có thể nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng và một số bệnh nhân tử vong trong giai đoạn cơn nguyên bào với lịch sử lâm sàng phức tạp của tràn dịch màng phổi, suy tim sung huyết và suy thận. Không có phát hiện đặc biệt nào về tính an toàn trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em.

Các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo nhiều hơn một trường hợp được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất. Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự tần suất giảm dần.

Phản ứng ngoại ý và tần suất của chúng được báo cáo trong bảng dưới đây.

Bảng: Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
<i>Ít gặp:</i>	Bệnh zona, herpes simplex, viêm mũi họng, viêm phổi ¹ , 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
<i>Hiếm gặp:</i>	Nhiễm nấm
<i>Chưa rõ:</i>	Viêm gan B tái hoạt động *
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	
<i>Hiếm gặp:</i>	Hội chứng ly giải khối u
<i>Chưa rõ:</i>	Xuất huyết khối u/ khối u hoại tử
Rối loạn hệ miễn dịch	
<i>Chưa rõ:</i>	Sốc phản vệ *
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
<i>Rất thường gặp:</i>	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu
<i>Thường gặp:</i>	Giảm ba dòng tế bào máu, sốt giảm bạch cầu trung tính
<i>Ít gặp:</i>	Tăng tiểu cầu, giảm bạch cầu lympho, suy tủy xương, tăng bạch cầu ái toan, bệnh lý hạch bạch huyết
<i>Hiếm gặp:</i>	Thiếu máu tán huyết, huyết khối vi mạch
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
<i>Thường gặp:</i>	Chán ăn
<i>Ít gặp:</i>	Hạ kali máu, tăng cảm giác ngon miệng, hạ phosphat máu, giảm cảm giác ngon miệng, mất nước, bệnh gút, tăng acid uric máu, tăng calci máu, tăng đường huyết, hạ natri máu
<i>Hiếm gặp:</i>	Tăng kali máu, hạ magie máu
Rối loạn tâm thần	
<i>Thường gặp:</i>	Mất ngủ
<i>Ít gặp:</i>	Trầm cảm, giảm ham muốn tình dục, lo âu
<i>Hiếm gặp:</i>	Trạng thái lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	
<i>Rất thường gặp:</i>	Nhức đầu ²
<i>Thường gặp:</i>	Chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác, giảm cảm giác
<i>Ít gặp:</i>	Chứng đau nửa đầu, buồn ngủ, ngất, bệnh lý thần kinh ngoại biên, suy giảm trí nhớ, đau thần kinh hông, hội chứng chân không nghỉ, run, xuất huyết não
<i>Hiếm gặp:</i>	Tăng áp lực nội sọ, co giật, viêm thần kinh thị giác

<i>Chưa rõ:</i>	Phù não*
Rối loạn mắt	
<i>Thường gặp:</i>	Phù mí mắt, tăng chảy nước mắt, xuất huyết kết mạc, viêm kết mạc, mắt khô, nhìn mờ
<i>Ít gặp:</i>	Kích ứng mắt, đau mắt, phù hốc mắt, xuất huyết cùng mạc, xuất huyết võng mạc, viêm mí mắt, phù hoàng điểm
<i>Hiếm gặp:</i>	Đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp, phù gai thị
<i>Chưa rõ:</i>	Xuất huyết dịch kính*
Rối loạn tai và mê đạo	
<i>Ít gặp:</i>	Chóng mặt, ù tai, mất thính lực
Rối loạn tim	
<i>Ít gặp:</i>	Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết ³ , phù phổi
<i>Hiếm gặp:</i>	Loạn nhịp tim, rung tâm nhĩ, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tràn dịch màng ngoài tim
<i>Chưa rõ:</i>	Viêm màng ngoài tim*, chèn ép tim*
Rối loạn mạch máu⁴	
<i>Thường gặp:</i>	Đỏ bừng mặt, xuất huyết
<i>Ít gặp:</i>	Tăng huyết áp, tụ máu, tụ máu dưới màng cứng, lạnh chi, hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud
<i>Chưa rõ:</i>	Thuyên tắc/huyết khối*
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
<i>Thường gặp:</i>	Khó thở, chảy máu cam, ho
<i>Ít gặp:</i>	Tràn dịch màng phổi ⁵ , đau họng-thanh quản, viêm họng
<i>Hiếm gặp:</i>	Đau do viêm màng phổi, xơ phổi, tăng áp lực động mạch phổi, xuất huyết phổi
<i>Chưa rõ:</i>	Suy hô hấp cấp ^{10*} , bệnh phổi kẽ *
Rối loạn tiêu hóa	
<i>Rất thường gặp:</i>	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, khó tiêu, đau bụng ⁶
<i>Thường gặp:</i>	Chứng đầy hơi, căng bụng, trào ngược dạ dày-thực quản, táo bón, khô miệng, viêm dạ dày
<i>Ít gặp:</i>	Viêm miệng, loét miệng, xuất huyết tiêu hóa ⁷ , ợ hơi, phân đen, viêm thực quản, cổ trướng, loét dạ dày, nôn ra máu, viêm môi, khó nuốt, viêm tụy

<i>Hiếm gặp:</i>	Viêm đại tràng, tắc ruột, viêm ruột
<i>Chưa rõ:</i>	Tắc ruột *, thủng dạ dày-ruột *, viêm ruột thừa *, chứng giãn mạch máu hang vị dạ dày (GAVE)
Rối loạn gan mật	
<i>Thường gặp:</i>	Tăng enzym gan
<i>Ít gặp:</i>	Tăng bilirubin máu, viêm gan, vàng da
<i>Hiếm gặp:</i>	Suy gan ⁸ , hoại tử gan
Rối loạn da và mô dưới da	
<i>Rất thường gặp:</i>	Phù quanh hốc mắt, viêm da/ chàm/ phát ban
<i>Thường gặp:</i>	Ngứa, phù mắt, khô da, ban đỏ, rụng lông tóc, đỏ mề hôi ban đêm, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng
<i>Ít gặp:</i>	Ban mụn mủ, đẹn dộp, tăng tiết mồ hôi, mày đay, xu hướng tăng thâm tím, ít lông tóc, giảm sắc tố da, viêm da tróc vảy, ly móng, viêm nang lông, chàm xuất huyết, bệnh vẩy nến, ban xuất huyết, tăng sắc tố da, ban bọng nước
<i>Hiếm gặp:</i>	Sốt cấp tính kèm theo viêm da có tăng bạch cầu đa nhân trung tính (hội chứng Sweet), đổi màu móng, phù thần kinh mạch, ban mụn nước, hồng ban đa dạng, viêm mạch máu quá mẫn, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)
<i>Chưa rõ:</i>	Hội chứng vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay-bàn chân, dày sừng dạng lichen*, bệnh lichen phẳng*, hoại tử thượng bì nhiễm độc *, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)*, giả rối loạn chuyển hóa porphyrin (pseudoporphyria).
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
<i>Rất thường gặp:</i>	Cơ thất cơ và chuột rút, đau cơ xương khớp bao gồm đau cơ ⁹ , đau khớp, đau xương ¹⁰
<i>Thường gặp:</i>	Sưng khớp
<i>Ít gặp:</i>	Cứng khớp và cơ
<i>Hiếm gặp:</i>	Yếu cơ, viêm khớp, tiêu cơ vân/ bệnh lý cơ.
<i>Chưa rõ:</i>	Hoại tử vô mạch/ hoại tử háng*, chậm phát triển ở trẻ em*
Rối loạn thận và tiết niệu	

<i>Ít gặp:</i>	Đau thận, tiểu máu, suy thận cấp tính, tăng số lần đi tiểu
<i>Chưa rõ:</i>	Suy thận mạn tính
Rối loạn hệ sinh sản và các bệnh về vú	
<i>Ít gặp:</i>	Chứng to vú ở nam giới, rối loạn cương dương, rong kinh, kinh nguyệt bất thường, rối loạn chức năng tinh dịch, đau núm vú, phì đại vú, phù bìu
<i>Hiếm gặp:</i>	Xuất huyết hoàng thể/ xuất huyết u nang buồng trứng
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	
<i>Rất thường gặp:</i>	Ú ợch và phù, mệt mỏi
<i>Thường gặp:</i>	Yếu, sốt cao, phù toàn thân, ớn lạnh, rét run
<i>Ít gặp:</i>	Đau ngực, khó chịu
Xét nghiệm	
<i>Rất thường gặp:</i>	Tăng cân
<i>Thường gặp:</i>	Giảm cân
<i>Ít gặp:</i>	Tăng creatinin máu, tăng creatin phosphokinase trong máu, tăng lactat dehydrogenase máu, tăng phosphatase kiềm trong máu
<i>Hiếm gặp:</i>	Tăng amylase máu

* Các loại phản ứng này đã được báo cáo chủ yếu từ kinh nghiệm hậu mãi với imatinib. Điều này bao gồm các báo cáo tự phát cũng như các biến cố ngoại ý nghiêm trọng từ các nghiên cứu đang tiến hành, các chương trình tiếp cận mở rộng, nghiên cứu được lý lâm sàng và nghiên cứu thăm dò đối với các chỉ định chưa được chấp thuận. Do những phản ứng này được báo cáo từ một quần thể chưa rõ kích cỡ, không phải lúc nào cũng có thể ước tính được tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với nồng độ imatinib.

- 1 Viêm phổi đã được báo cáo thường gặp nhất ở bệnh nhân bị CML đã tiến triển và ở bệnh nhân bị GIST.
- 2 Đau đầu thường gặp nhất ở bệnh nhân bị GIST.
- 3 Trên cơ sở bệnh nhân-năm, các biến cố tim bao gồm suy tim sung huyết được báo cáo thường xuyên hơn ở bệnh nhân bị CML đã tiến triển hơn so với bệnh nhân bị CML mạn tính.
- 4 Đồ bưng mặt thường gặp nhất ở bệnh nhân bị GIST và chảy máu (tụ máu, xuất huyết) thường gặp nhất ở bệnh nhân bị GIST và bị CML đã tiến triển (CML-AP và CML-BC).

5 Tràn dịch màng phổi được báo cáo thường gặp hơn ở những bệnh nhân bị GIST và ở bệnh nhân bị CML biến đổi (CML-AP Và CML-BC) so với bệnh nhân bị CML mạn tính.

6 + 7 Đau bụng và xuất huyết đường tiêu hoá thường gặp nhất ở bệnh nhân bị GIST.

8 Một số trường hợp tử vong do suy gan và hoại tử gan đã được báo cáo.

9 Đau cơ xương trong quá trình điều trị với imatinib hoặc sau khi ngưng điều trị đã được ghi nhận trong giai đoạn hậu mãi.

10 Đau cơ xương và các biến cố liên quan được báo cáo nhiều hơn ở bệnh nhân bị CML so với bệnh nhân bị GIST.

11 Các trường hợp tử vong đã được ghi nhận ở bệnh nhân mắc bệnh tiến triển, nhiễm khuẩn nặng, giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và mắc các bệnh đồng thời nghiêm trọng khác.

Các bất thường trong xét nghiệm

Huyết học

Ở bệnh CML, giảm tế bào máu, đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu, là một phát hiện phù hợp với tất cả các nghiên cứu, với gợn ý tần suất cao hơn ở liều cao ≥ 750 mg. Tuy nhiên, sự xuất hiện của giảm tế bào máu cũng phụ thuộc rõ ràng vào giai đoạn bệnh, tần suất của giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) và giảm tiểu cầu (tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$) cao hơn từ 4 đến 6 lần trong giai đoạn cơn nguyên bào và cấp tính (59-64% và 44-63% tương ứng đối với giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu) so với bệnh nhân mới được chẩn đoán CML trong giai đoạn mạn tính (giảm bạch cầu trung tính 16,7% và giảm tiểu cầu 8,9%). Ở bệnh CML giai đoạn mạn tính mới được chẩn đoán độ 4, giảm bạch cầu trung tính ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) và giảm tiểu cầu (tiểu cầu $< 10 \times 10^9/l$) được quan sát ở lần lượt là 3,6% và $< 1\%$ bệnh nhân. Giá trị trung vị của giai đoạn giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu thường dao động tương ứng từ 2 đến 3 tuần, và từ 3 đến 4 tuần. Những ảnh hưởng này thường có thể được quản lý bằng giảm liều hoặc ngừng điều trị bằng imatinib, nhưng có thể trong một số ít trường hợp dẫn đến ngừng điều trị vĩnh viễn. Ở bệnh nhân trẻ em bị CML, độc tính thường gặp nhất được báo cáo là giảm tế bào máu độ 3 hoặc 4 bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu, thường xảy ra trong vòng vài tháng điều trị đầu tiên.

Trong nghiên cứu ở bệnh nhân bị GIST không thể phẫu thuật và/ hoặc di căn, thiếu máu độ 3 và 4 được báo cáo lần lượt là 5,4% và 0,7% bệnh nhân và có thể có liên quan đến chảy máu tiêu hóa hoặc trong khối u ở ít nhất là một vài bệnh nhân trong số những bệnh nhân này. Giảm bạch cầu trung tính độ 3 và độ 4 được báo cáo ở 7,5% và 2,7% bệnh nhân, và giảm tiểu cầu độ 3 ở 0,7% bệnh nhân. Không có bệnh nhân giảm tiểu cầu độ 4. Giảm số lượng

bạch cầu (WBC) và số lượng bạch cầu trung tính đã được báo cáo chủ yếu trong sáu tuần đầu điều trị, với các giá trị giữ tương đối ổn định sau đó.

Hóa sinh

Tăng trầm trọng transaminases (< 5%) hoặc bilirubin (< 1%) được báo cáo ở bệnh nhân bị CML và thường được xử trí bằng giảm liều hoặc ngừng thuốc (thời gian trung vị của thời kỳ này là khoảng một tuần). Ngừng điều trị vĩnh viễn do các bất thường trong xét nghiệm gan được báo cáo ở dưới 1% trong số các bệnh nhân bị CML. Trong các bệnh nhân bị GIST, 6,8% tăng ALT (alanin aminotransferase) độ 3 hoặc 4 và 4,8% tăng AST (aspartat aminotransferase) độ 3 hoặc 4 đã được ghi nhận. Bilirubin tăng dưới 3%.

Đã có trường hợp viêm gan hủy tế bào và ứ mật và suy gan; một số trường hợp gây tử vong, bao gồm cả một bệnh nhân dùng paracetamol liều cao.

Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn

Viêm gan B tái hoạt động

Viêm gan B tái hoạt động của đã được báo cáo liên quan với BCR-ABL TKIs. Một số trường hợp dẫn đến suy gan cấp tính hoặc viêm gan mạn tính dẫn đến ghép gan hoặc gây tử vong.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn liều được khuyến cáo còn hạn chế. Các trường hợp riêng lẻ dùng quá liều imatinib đã được báo cáo một cách tự phát và đề cập trong y văn. Trong trường hợp quá liều, nên theo dõi bệnh nhân và điều trị triệu chứng thích hợp. Nói chung các kết quả báo cáo ở những trường hợp này là "cải thiện" hoặc "phục hồi". Các biến cố được báo cáo ở các trường hợp với khoảng liều khác nhau như sau:

Người lớn

1200 đến 1600 mg (thời gian dao động từ 1 đến 10 ngày): Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, phát ban, ban đỏ, phù nề, sưng, mệt mỏi, co thắt cơ, giảm tiểu cầu, giảm ba dòng tế bào máu, đau bụng, đau đầu, giảm cảm giác ngon miệng.

1800 đến 3200 mg (liều cao đến 3200 mg mỗi ngày trong 6 ngày): Yếu, đau cơ, tăng creatin phosphokinase, tăng bilirubin, đau ở đường tiêu hóa

6400 mg (đơn liều): Một trường hợp báo cáo trong y văn của một bệnh nhân đã trải qua buồn nôn, nôn, đau bụng, sốt, sưng mắt, giảm bạch cầu trung tính, tăng các transaminase.

8 đến 10 g (một liều): Nôn và đau ở đường tiêu hóa đã được báo cáo.

Trẻ em

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

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi và điều trị hỗ trợ thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, chất ức chế BCR-ALB tyrosin kinase.

Mã ATC: L01EA01

Cơ chế tác dụng

Imatinib là một chất ức chế protein-tyrosine kinase phân tử nhỏ có khả năng ức chế hoạt tính của tyrosin kinase Ber-Abl (TK), và một số thụ thể TK: Kit, thụ thể của yếu tố tế bào gốc (SCF) được mã hoá bởi bộ gen c-Kit proto-oncogen, các thụ thể discoidin miền (DDR1 và DDR2), thụ thể của 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 hoạt động của tế bào điều hòa bởi sự hoạt hóa các thụ thể kinase này.

Tác dụng dược lực học

Imatinib là chất ức chế protein-tyrosine kinase với khả năng ức chế tyrosin Ber-Abl kinase ở cấp độ *in vitro*, tế bào và *in vivo*. Hợp chất này ức chế chọn lọc sự tăng sinh tế bào và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis) của dòng tế bào có Ber-Abl dương tính cũng như tế bào bạch cầu mới ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính và bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL).

In vivo, hợp chất cho thấy hoạt tính chống khối u như một thuốc đơn độc trong mô hình động vật sử dụng tế bào khối u dương tính với Ber-Abl.

Imatinib cũng là một chất ức chế thụ thể tyrosin kinase của yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF), PDGF-R, và yếu tố tế bào gốc (SCF), c-Kit và ức chế các hoạt động của PDGF và SCF qua trung gian tế bào. Thử nghiệm *in vitro* cho thấy imatinib ức chế sự tăng sinh tế bào và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình ở tế bào u mô đệm dạ dày ruột (GIST), biểu thị một sự đột biến kit hoạt động. Sự hoạt hóa cơ bản của thụ thể PDGF hoặc protein kinase tyrosin Abl là hệ quả của sự liên kết với các protein khác nhau hoặc sản phẩm chủ yếu của PDGF có liên quan đến sự phát sinh bệnh tăng sinh tủy xương/ ức chế sinh tủy (MDS/MPD), hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES)/ bệnh bạch cầu ái toan mạn tính (CEL) và u sarcom sợi bì lồi (DFSP). Imatinib ức chế sự truyền tin và tăng sinh của tế bào do rối loạn điều chỉnh hoạt động của PDGFR và kinase Abl.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của imatinib đã được đánh giá trong khoảng liều từ 25 đến 1.000 mg. Các thông số dược động học huyết tương được phân tích vào ngày 1 và vào ngày 7 hoặc ngày 28, là thời gian để nồng độ trong huyết tương đạt đến trạng thái ổn định.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của imatinib là 98%. AUC của imatinib trong huyết tương có khác biệt lớn giữa các bệnh nhân sau khi uống một liều. Khi dùng thuốc cùng với bữa ăn giàu chất béo, tỷ lệ hấp thu imatinib giảm nhẹ (C_{max} giảm 11% và T_{max} kéo dài đến 1,5 giờ), với giảm nhẹ AUC (7,4%) so với dùng thuốc khi đói. Ảnh hưởng của phẫu thuật dạ dày - ruột trước đó đến hấp thu thuốc chưa được nghiên cứu.

Phân bố

Ở nồng độ imatinib tương ứng trên lâm sàng, thuốc gắn với protein huyết tương là khoảng 95% trong thử nghiệm *in vitro*, chủ yếu là albumin và alpha-acid-glycoprotein, ít gắn với lipoprotein.

Chuyển hóa

Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn ở người là dẫn xuất piperazin N-demethyl hóa, tương tự chất mẹ imatinib trong thử nghiệm *in vitro*. AUC huyết tương của chất chuyển hóa này chỉ khoảng 16% so với AUC của imatinib. Sự gắn kết protein huyết tương của chất chuyển hoá N-demethyl hóa cũng tương tự với imatinib.

Imatinib và chất chuyển hóa N-demethyl piperazin chiếm khoảng 65% hoạt tính phóng xạ trong hệ tuần hoàn ($AUC_{(0-48 \text{ giờ})}$). Phần hoạt tính phóng xạ lưu hành còn lại bao gồm một số chất chuyển hóa phụ.

Các kết quả *in vitro* cho thấy CYP3A4 là enzym P450 chủ yếu ở người xúc tác cho quá trình chuyển hóa sinh học của imatinib. Trong danh sách của các thuốc có khả năng dùng đồng thời (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabin, erythromycin, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), chỉ erythromycin (IC_{50} 50 μ M) và fluconazol (IC_{50} 118 μ M) cho thấy sự ức chế chuyển hóa imatinib có thể có ý nghĩa lâm sàng.

In vitro, imatinib là một chất ức chế cạnh tranh cơ chất đánh dấu của CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4/ 5. Giá trị K_i trong microsom gan ở người tương ứng là 27; 7,5 và 7,9 mmol/l. Nồng độ imatinib tối đa trong huyết tương ở bệnh nhân là 2-4 μ mol/l. Do đó ức chế CYP2D6 và/ hoặc chuyển hóa qua trung gian CYP3A4/5 của các thuốc dùng đồng thời có thể xảy ra. Imatinib không can thiệp vào chuyển hóa sinh học của 5 - fluorouracil, nhưng ức chế chuyển hóa paclitaxel do ức chế cạnh tranh CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Giá trị K_i này cao

hơn nhiều so với nồng độ mong muốn của imatinib trong huyết tương bệnh nhân, do đó không có sự tương tác nào được dự đoán khi dùng đồng thời 5-Fluorouracil hoặc paclitaxel và imatinib.

Thải trừ

Dựa trên tỷ lệ thu hồi của hợp chất sau khi uống imatinib có gắn ^{14}C , khoảng 81% liều được thải trừ trong vòng 7 ngày qua phân (68% liều) và nước tiểu (13% liều). Imatinib dạng không đổi chiếm 25% liều (5% trong nước tiểu, 20% trong phân), phần còn lại là chất chuyển hóa.

Dược động học trong huyết tương

Sau khi uống thuốc ở người tình nguyện khỏe mạnh, $t_{1/2}$ khoảng 18 giờ, cho thấy liều dùng một lần mỗi ngày là thích hợp. Tăng AUC trung bình với tăng liều là tuyến tính và tỉ lệ liều trong khoảng 25-1000 mg imatinib sau khi uống. Không có sự thay đổi về dược động học của imatinib khi dùng liều lặp lại, và tích lũy 1,5-2,5 lần ở trạng thái ổn định khi dùng liều 1 lần/ngày.

Dược động học ở bệnh nhân có khối u ở dạ dày - ruột (GIST)

Ở bệnh nhân GIST, nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định cao gấp 1,5 lần so với bệnh nhân bị bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML) với liều giống nhau (400 mg mỗi ngày). Dựa trên báo cáo phân tích sơ bộ về dược động học ở bệnh nhân GIST, có ba biến số [albumin, đếm bạch cầu (WBC) và bilirubin] cho thấy có ý nghĩa thống kê trong mối quan hệ dược động học với imatinib. Giảm giá trị của albumin làm giảm thanh thải (CL/f); và mức bạch cầu cao hơn làm giảm CL/f. Tuy nhiên, những kết quả này không đủ để xác định điều chỉnh liều. Trong nhóm bệnh nhân này, xuất hiện di căn ở gan có thể dẫn đến suy gan và giảm chuyển hóa.

Dược động học quần thể

Dựa vào phân tích dược động học ở bệnh nhân CML, có một ảnh hưởng nhỏ của tuổi trên thể tích phân bố (tăng 12% ở bệnh nhân > 65 tuổi). Thay đổi này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng. Ảnh hưởng của trọng lượng cơ thể đối với độ thanh thải của imatinib như ở một bệnh nhân nặng 50 kg, độ thanh thải trung bình dự kiến là 8,5 l/giờ, trong khi ở bệnh nhân cân nặng 100 kg thì độ thanh thải sẽ tăng lên 11,8 l/giờ. Những thay đổi này không đủ để xem xét điều chỉnh liều dựa trên trọng lượng cơ thể. Không có ảnh hưởng của giới tính trên dược động học của imatinib.

Dược động học ở trẻ em

Giống như ở người lớn, imatinib được hấp thu nhanh sau khi uống ở bệnh nhân trẻ em trong cả nghiên cứu giai đoạn I và II. Liều 260 và 340 mg/m²/ngày ở trẻ em đạt được mức độ tiếp xúc tương tự với liều 400 mg và 600 mg ở bệnh nhân người lớn. So sánh AUC₍₀₋₂₄₎ vào ngày

thứ 8 và ngày 1 ở liều 340 mg/m²/ngày cho thấy có thuốc tích lũy 1,7 lần sau khi dùng liều lặp lại một lần mỗi ngày.

Dựa trên phân tích dược động học quần thể tổng hợp ở bệnh nhân nhi với rối loạn huyết học (CML, Ph + ALL, hoặc các rối loạn huyết học khác được điều trị bằng imatinib), độ thanh thải imatinib tăng lên khi diện tích bề mặt cơ thể tăng lên (BSA). Sau khi hiệu chỉnh yếu tố BSA, các yếu tố khác như tuổi tác, trọng lượng cơ thể và chỉ số khối cơ thể không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với nồng độ imatinib. Nồng độ imatinib ở bệnh nhân nhi dùng 260 mg/m² một lần mỗi ngày (không quá 400 mg một lần mỗi ngày) hoặc 340 mg/m² một lần mỗi ngày (không quá 600 mg một lần mỗi ngày) đã được báo cáo là tương tự như ở bệnh nhân người lớn dùng imatinib 400 mg hoặc 600 mg 1 lần mỗi ngày.

Suy giảm chức năng các cơ quan

Imatinib và các chất chuyển hóa của nó không được bài tiết qua thận ở mức độ đáng kể. Bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình dường như có nồng độ thuốc ở huyết tương cao hơn bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Mức tăng là khoảng 1,5 đến 2 lần, tương ứng với gấp 1,5 lần alpha-acid glycoprotein trong huyết tương (AGP) mà imatinib gắn kết mạnh. Độ thanh thải thuốc ở dạng tự do của imatinib có thể tương tự nhau giữa bệnh nhân suy thận và người có chức năng thận bình thường, do bài tiết qua thận chỉ là con đường bài tiết phụ của imatinib.

Mặc dù các kết quả phân tích dược động học đã báo cáo rằng có khác biệt đáng kể giữa các nhóm đối tượng, nồng độ trung bình imatinib không tăng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan ở các mức độ khác nhau so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Imaluk 100: Hộp 1 vỉ x 10 viên

Imaluk 400: Hộp 1 vỉ x 6 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô mát. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT: SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Halol - Baroda Highway, Halol - 389 350, Dist: Panchmahal, Gujarat State, Ấn Độ.