

liều cao hơn hoặc số lần đưa thuốc nhiều hơn. Liều có thể hiệu quả trên các bệnh nhân này là 20 - 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Hiếm khi cần tới liều hàng ngày từ 120 mg trở lên. Không khuyến cáo dùng liều hơn 180 mg/ngày.

Dạng giải phóng kéo dài: Liều khởi đầu 1 viên 30 mg/lần, 1 lần/ngày. Có thể tăng dần liều tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân tới tối đa là 90 mg/lần, 1 lần/ngày.

Lưu ý khoảng thời gian giữa hai lần chỉnh liều nên khoảng 7 - 14 ngày sau khi đã đánh giá đáp ứng đầy đủ của bệnh nhân với chế độ liều trước đó và theo dõi huyết áp của bệnh nhân trước khi chuyển sang chế độ liều tiếp theo. Tuy nhiên, do nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được trạng thái cân bằng ở ngày thứ 2 dùng liều khởi đầu hoặc liều sau hiệu chỉnh) có thể hiệu chỉnh liều nhanh hơn nếu cần và phải đảm bảo đánh giá thường xuyên bệnh nhân.

Người cao tuổi hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng thận: không cần điều chỉnh liều.

### Tương tác thuốc

#### Các thuốc ảnh hưởng tới nifedipin:

Nifedipin chuyển hóa qua CYP3A4 (ở ruột non và gan). Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym này có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa bước một của nifedipin (sau khi dùng đường uống) và độ thanh thải của nifedipin.

Khi dùng cùng các thuốc ức chế CYP3A4, cần theo dõi huyết áp và cân nhắc giảm liều nifedipin nếu cần thiết. Các thuốc có thể làm tăng nồng độ nifedipin bao gồm: kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin), thuốc ức chế protease điều trị HIV (như ritonavir), thuốc chống nấm (như ketoconazol), fluoxetin, nefazodon, quinopristin/dalfopristin, cisaprid, acid valproic, cimetidin, diltiazem.

Khi dùng cùng các thuốc cảm ứng CYP3A4, cần theo dõi đáp ứng lâm sàng của nifedipin và cân nhắc tăng liều nifedipin nếu cần thiết. Nếu tăng liều nifedipin khi dùng cùng với các thuốc cảm ứng CYP3A4, phải xem xét giảm liều nifedipin khi ngừng dùng các thuốc này. Các thuốc có thể làm giảm nồng độ nifedipin bao gồm: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital. Lưu ý, rifampicin cảm ứng mạnh CYP3A4, làm giảm đáng kể sinh khả dụng của nifedipin khi dùng cùng, dẫn tới giảm tác dụng của thuốc. Vì vậy, chống chỉ định phối hợp rifampicin và nifedipin.

#### Các thuốc bị ảnh hưởng bởi nifedipin:

Nifedipin có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc điều trị tăng huyết áp dùng đồng thời.

**Thuốc chẹn beta:** khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về nguy cơ bệnh suy tim có thể trầm trọng hơn. Bên cạnh đó, phối hợp có thể có nguy cơ hạ huyết áp quá mức, chậm nhịp tim.

**Digoxin:** độ thanh thải của digoxin có thể giảm, dẫn tới tăng nồng độ digoxin huyết thanh. Cần theo dõi các triệu chứng của quá liều digoxin và giảm liều nếu cần thiết.

**Quinidin:** đã có ghi nhận nồng độ quinidin giảm khi dùng đồng thời với nifedipin và gia tăng sau khi ngừng nifedipin. Do vậy, cần theo dõi nồng độ quinidin (nếu có thể) và điều chỉnh liều quinidin phù hợp (nếu cần thiết) khi bắt đầu dùng hoặc ngừng nifedipin. Theo dõi huyết áp chặt chẽ và giảm liều nifedipin nếu cần thiết.

**Tacrolimus:** tacrolimus chuyển hóa qua CYP3A4. Các dữ liệu công bố hiện tại cho thấy có thể cần phải theo dõi nồng độ tacrolimus và giảm liều tacrolimus khi dùng cùng nifedipin trong một số trường hợp.

**Phenytoin, theophyllin, thuốc giãn cơ không khử cực (như tubocurarin):** Nồng độ các thuốc này có thể tăng khi dùng cùng nifedipin.

#### Tương tác thuốc - thức ăn:

Nước ép bưởi chùm ức chế CYP3A4. Do vậy dùng đồng thời

nifedipin với nước ép bưởi chùm có thể dẫn tới giảm chuyển hóa bước 1, giảm độ thanh thải, tăng nồng độ, tăng tác dụng hạ huyết áp và kéo dài thời gian tác dụng của nifedipin. Nên tránh dùng nước ép bưởi chùm khi đang dùng nifedipin.

### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Các triệu chứng khi ngộ độc lượng lớn nifedipin là: Rối loạn ý thức có thể dẫn đến hôn mê, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm, tăng đường huyết, toan chuyển hóa, giảm oxy huyết, sốc tim kèm phù phổi.

**Xử trí:** Khi quá liều nifedipin, cần áp dụng các biện pháp để loại bỏ nifedipin và duy trì chức năng tim mạch. Cân nhắc áp dụng các biện pháp để loại bỏ cả nifedipin ở ruột non để giảm thiểu tối đa hấp thu nifedipin từ hệ tiêu hóa. Lợi ích của rửa dạ dày trong xử trí quá liều nifedipin vẫn chưa chắc chắn.

Xem xét sử dụng than hoạt (50 g với người lớn, 1 g/kg với trẻ em) nếu bệnh nhân tiếp cận với cơ sở y tế trong vòng 1 tiếng từ khi uống quá liều. Sử dụng than hoạt (muộn sau khi uống quá liều) vẫn có thể có lợi ích khi quá liều nifedipin dạng bào chế giải phóng kéo dài.

Xem xét rửa dạ dày (ở người lớn) trong vòng 1 giờ nếu quá liều nghi ngờ đe dọa tính mạng.

Xem xét bổ sung thêm liều than hoạt mỗi 4 giờ và sử dụng liều đơn thuốc nhuận tràng thẩm thấu (như sorbitol, lactulose hoặc magnesi sulfat) nếu bệnh nhân quá liều một lượng lớn các dạng bào chế giải phóng kéo dài.

Trên các bệnh nhân quá liều không có triệu chứng, cần theo dõi bệnh nhân ít nhất 4 giờ sau khi uống và ít nhất 12 giờ nếu uống dạng bào chế giải phóng kéo dài.

Nifedipin không loại trừ được qua thẩm tách, tuy nhiên có thể lọc huyết tương.

Xử trí hạ huyết áp do sốc tim và giãn mạch bằng calci (10 - 20 mg dung dịch calci gluconat 10%). Nếu đáp ứng chưa đầy đủ, tiếp tục bổ sung liều calci và theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ. Nếu đáp ứng vẫn chưa đầy đủ khi dùng calci, sử dụng các thuốc cường giao cảm gây co mạch như dopamin hoặc noradrenalin với liều điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân.

Xử trí chậm nhịp tim có triệu chứng bằng atropin, thuốc chủ vận beta hoặc đặt máy tạo nhịp tạm thời nếu cần thiết.

Khi bổ sung dịch, cần thận trọng để tránh quá tải dịch.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## NILOTINIB

**Tên chung quốc tế:** Nilotinib.

**Mã ATC:** L01XE08.

**Loại thuốc:** Chống ung thư, ức chế Bcr-Abl tyrosine kinase.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Nang cứng: 150 mg, 200 mg (dùng dạng hydroclorid monohydrat, hàm lượng tính theo dạng base).

### Dược lực học

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy (CML) là bệnh rối loạn tăng sinh dòng tủy, đặc trưng bởi sự gia tăng tế bào tạo máu mang nhiễm sắc thể Philadelphia. Do sự chuyển đoạn lẫn nhau của nhánh dài nhiễm sắc thể 9 và 22 tạo thành gen dung hợp Bcr-Abl. Hoạt tính bất thường của Abl tyrosin kinase của gen Bcr-Abl là nguyên nhân dẫn đến CML.

Nilotinib là chất ức chế tyrosin kinase, dẫn xuất aminopyrimidin có tác dụng qua đường uống. Nilotinib ức chế cạnh tranh với Bcr-Abl tại vị trí gắn ATP, dẫn đến ức chế quá trình phosphoryl hóa tyrosin

của các protein truyền tín hiệu nội bào mà gen Bcr-Abl quy định. Nilotinib ức chế chọn lọc quá trình tăng sinh và gây cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình trên tế bào bạch cầu có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính ở bệnh nhân bị bệnh ức chế bạch cầu mạn dòng tủy (Ph<sup>+</sup>CML). Nilotinib có rất ít hoặc không có tác dụng ức chế phần lớn các protein kinase khác.

#### **Dược động học**

So với dung dịch đường uống (pH 1,2 - 1,3), sinh khả dụng tương đối của viên nang khoảng 50%. Nồng độ đỉnh đạt 3 giờ sau khi uống. Liên kết protein huyết tương khoảng 98%, nửa đời thải trừ khoảng 17 giờ. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của nilotinib. Khi thuốc được uống 30 phút sau bữa ăn giàu chất béo, AUC tăng 82% so với uống thuốc lúc đói. Tuy nhiên, liều đơn 2 viên nang nguyên vẹn nilotinib 200 mg tương đương sinh học với liều đơn 2 viên nilotinib mà thành phần của mỗi viên được phân tán trong một thìa cà phê nước ép táo và sử dụng trong vòng 15 phút sau khi phân tán. Nilotinib được chuyển hóa mạnh bởi hệ enzym cytochrom P450, chủ yếu bởi isoenzym 3A4. Nilotinib là dạng tuần hoàn chính trong máu. Không có chất chuyển hóa bền vững nào đóng góp vào tác dụng dược lý của thuốc. Trạng thái ổn định của nilotinib phụ thuộc liều; ở mức liều 400 mg/2 lần/ngày, cao hơn 13% so với 300 mg/2 lần/ngày.

Sau khi uống liều đơn nilotinib đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, 93% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân trong vòng 7 ngày; trong đó 63% lượng thuốc được tìm thấy là dạng không đổi.

#### **Chỉ định**

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy mới chẩn đoán ở giai đoạn mạn tính.

Điều trị giai đoạn mạn tính hoặc giai đoạn tiến triển bệnh bạch cầu mạn dòng tủy ở những bệnh nhân đã thất bại với liệu pháp điều trị trước đó, như dòng imatinib (do kháng thuốc hoặc không dung nạp).

#### **Chống chỉ định**

Bệnh nhân hạ kali huyết, hạ magnesi huyết hoặc có hội chứng QT kéo dài trên điện tâm đồ.

#### **Thận trọng**

**Kéo dài khoảng QT:** Thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT, phụ thuộc vào liều. Kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến hội chứng nhịp nhanh thất đa hình/ xoắn đỉnh, dẫn đến ngất, cơn co giật, và/hoặc tử vong đột ngột.

**Bệnh nhân hạ kali huyết, hạ magnesi huyết:** Nilotinib chống chỉ định do các hội chứng này cũng kéo dài thêm khoảng QT. Do đó rối loạn điện giải nên được xử lý trước khi dùng nilotinib. Các chất điện giải nên được kiểm soát thường xuyên trong quá trình điều trị. Kéo dài QT thứ phát có thể xảy ra khi uống thuốc không phù hợp (sử dụng đồng thời với thực phẩm hoặc với các chất ức chế CYP3A4, hoặc với các thuốc khác cũng kéo dài QT). Điện tâm đồ nên được sử dụng để theo dõi QT tại thời điểm ban đầu và trong 7 ngày sau khi bắt đầu sử dụng, cũng như trong 7 ngày sau khi thay đổi liều.

Tử vong đột ngột đã được ghi nhận ở tỷ lệ 0,3% bệnh nhân sử dụng thuốc điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML).

**Ức chế tủy xương:** Nilotinib gây suy tủy, làm giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu. Công thức máu tổng quát cần được tiến hành hai tuần một lần trong 2 tháng đầu tiên, sau đó một lần mỗi tháng. Tình trạng ức chế tủy xương thông thường có thể hồi phục được khi giảm liều hoặc giữ nguyên liều nilotinib. Nếu độc tính trên máu xảy ra, cần thiết phải ngừng điều trị hoặc giảm liều.

**Tăng lipase có thể xảy ra** khi sử dụng nilotinib, cần cảnh báo cho các bệnh nhân có tiền sử viêm tuyến tụy. Lipase huyết nên được

theo dõi hàng tháng hoặc trong trường hợp cần được chỉ định lâm sàng. Lipase tăng cao có thể ngừng điều trị hoặc giảm liều. Nếu lipase tăng cao kèm với các triệu chứng bất thường khác, cần thiết phải dừng điều trị, tiến hành chẩn đoán xét nghiệm để loại trừ khả năng viêm tụy.

**Tác dụng trên gan và bệnh nhân suy giảm chức năng gan:** Tăng enzym gan độ 3/4 được ghi nhận khi thử nghiệm lâm sàng ở 4% bệnh nhân dùng liều 200 mg ngày 2 lần và 9% khi dùng liều 400 mg ngày 2 lần. Cần đánh giá chức năng gan hàng tháng và khi có chỉ định lâm sàng. Dừng điều trị và/hoặc giảm liều trong trường hợp cần thiết. Nên thay đổi liệu pháp điều trị với những bệnh nhân có tiền sử suy giảm chức năng gan. Khi bắt buộc phải sử dụng, cần giảm liều đầu tiên và kiểm soát QT trong quá trình điều trị.

**Bệnh nhân cắt bỏ hoàn toàn dạ dày:** Vì nồng độ nilotinib có thể giảm đến 53% ở bệnh nhân đã cắt bỏ hoàn toàn dạ dày, cần phải theo dõi thường xuyên hơn ở những bệnh nhân này. Nếu cần, phải tăng liều nilotinib hoặc thay cách điều trị khác.

**Bệnh nhân không dung nạp lactose:** Viên nang nilotinib chứa lactose, do đó không nên sử dụng thuốc cho những bệnh nhân di truyền không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase nặng nên không dung nạp được các chế phẩm chứa lactose, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

**Bệnh nhân rối loạn tim mạch:** Cần thận trọng trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tim mạch không kiểm soát hoặc có bệnh tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim gần đây, suy tim sung huyết, đau thắt ngực không ổn định, nhịp tim quá chậm.

**Suy giảm chức năng thận:** Nilotinib không được nghiên cứu trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, tuy nhiên do nilotinib và chất chuyển hóa của nó không được thải trừ qua thận nên độ thanh thải toàn thân được cho là không bị giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

**Đột tử:** Trong các nghiên cứu lâm sàng, đã có 0,3% trường hợp xảy ra đột tử ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim hoặc yếu tố nguy cơ tim mạch cao, sự tái cực thất bất thường có thể là nguyên nhân.

**Ở trẻ em:** An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập.

**Người cao tuổi:** Trong các thử nghiệm lâm sàng đánh giá nilotinib trên bệnh nhân CMLPh<sup>+</sup> giai đoạn mạn tính chẩn đoán mới, xấp xỉ 12% bệnh nhân ở độ tuổi 65 hoặc cao hơn. Không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng hoặc sự khác biệt lớn về an toàn giữa người cao tuổi với người trẻ hơn.

#### **Thời kỳ mang thai**

Chưa nghiên cứu đầy đủ trên người về độc tính đối với bào thai. Tuy nhiên, bệnh nhân mang thai không nên sử dụng thuốc. Trong trường hợp bệnh nhân đã mang thai, hoặc mang thai khi sử dụng thuốc, cần thông báo với bệnh nhân các độc tính của thuốc.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Nilotinib được phân bố vào sữa trên chuột thử nghiệm. Không rõ thuốc có được phân bố vào sữa trên người hay không. Do các ADR nghiêm trọng tiềm tàng của thuốc cho trẻ bú mẹ, cần phải quyết định việc ngừng sử dụng thuốc hoặc ngừng cho con bú phụ thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

##### *Thường gặp*

Tim mạch: phù ngoại biên (9 - 15%).

Da: rụng tóc (11 - 13%), mồ hôi ban đêm (12 - 27%), ngứa (21 - 32%), phát ban (36 - 38%).

Rối loạn chuyển hóa nội tiết: hạ natri huyết (1 - 7%), hạ phosphat huyết (8 - 17%), tăng cholesterol huyết (28%), tăng triglycerid huyết (10 - 12%).

Tiêu hóa: đau bụng (15 - 16%), táo bón (20 - 26%), ỉa chảy

(19 - 28%), buồn nôn (22 - 37%), đau bụng trên (12 - 18%), nôn (15 - 29%).

Cơ xương: đau khớp (16 - 26%), yếu cơ (1 - dưới 10%), đau cơ (16 - 19%), co cơ (12 - 15%).

Thần kinh: suy nhược (7 - 16%), đau đầu (20 - 35%).

Hô hấp: ho (17 - 27%), viêm mũi họng (15 - 27%).

Khác: mệt mỏi (6 - 32%).

#### *ADR nghiêm trọng:*

Tim mạch: bệnh thiếu máu tim (5 - 9,4%), nhồi máu cơ tim (0,1 - dưới 1%), thiếu máu động mạch ngoại biên (2,9 - 3,6%), kéo dài khoảng QT (từ dưới 1% - 10%).

Chuyển hóa nội tiết: giảm albumin độ 3/4 (đến 4%), tăng đường huyết (6 - 12%), giảm kali huyết (đến 9%).

Tiêu hóa: xuất huyết tiêu hóa (2,9 - 5,1%), tăng lipase huyết (28%).

Độc với máu: thiếu máu độ 3/4 (4 - 27%), giảm bạch cầu do sốt (1 - dưới 10%), xuất huyết độ 3/4 (1,1 - 1,8%), giảm bạch cầu (1 - dưới 10%), giảm bạch cầu trung tính độ 3/4 (12 - 42%), giảm tiểu cầu độ 3/4 (10 - 42%).

Gan: tăng phosphatase kiềm (đến 1%), ALT/SGPT tăng (4%), AST/SGOT tăng (1 - 3%), tái phát viêm gan siêu vi B, bilirubin huyết (4 - 9%).

Thần kinh: nhồi máu não (0,1 - dưới 1%), thiếu máu não (1,4 - 3,2%), xuất huyết nội sọ (1 - dưới 10%), thiếu máu cục bộ cấp (0,1 - dưới 1%), thiếu máu cục bộ thoáng qua (0,1 - dưới 1%).

Hô hấp: viêm phổi (< 10%).

Khác: sốt (13 - 28%), hội chứng ly giải u.

#### **Liều lượng và cách dùng**

##### **Cách dùng**

Nilotinib được dùng bằng đường uống hai lần mỗi ngày vào buổi sáng và buổi tối (khoảng cách giữa hai lần uống thuốc khoảng 12 giờ). Do thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc, khuyến cáo nên uống thuốc tối thiểu 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn bất cứ thực phẩm nào. Viên nang nilotinib cần được nuốt nguyên viên với nước. Trong trường hợp bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên, có thể mở nang và trộn các thành phần trong nang với một thìa cà phê nước ép táo; hỗn hợp cần được uống ngay lập tức (trong vòng 15 phút sau khi pha). Nhà sản xuất cũng khuyến cáo rằng không nên sử dụng các thực phẩm khác ngoài nước ép táo để phân tán thuốc và cũng không nên sử dụng nhiều hơn một thìa cà phê nước ép táo để trộn một viên nang.

Nilotinib có thể được uống đồng thời với các yếu tố làm tăng hồng cầu (ví dụ erythropoietin, filgrastim, sargramostim) trong trường hợp lâm sàng có chỉ định. Thuốc cũng có thể được uống đồng thời với hydroxyurê hoặc anagrelid, trong trường hợp lâm sàng có chỉ định.

##### **Liều dùng**

Nilotinib được sử dụng dưới dạng nilotinib hydroclorid, tuy nhiên, liều được tính theo dạng base, (100 mg nilotinib tương ứng với 110 mg nilotinib hydroclorid monohydrat).

##### **Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML)**

Liều 300 mg nilotinib uống hai lần mỗi ngày được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph+CML) chẩn đoán mới, ở giai đoạn mạn tính.

Liều 400 mg nilotinib uống ngày hai lần được khuyến cáo sử dụng cho người lớn trong điều trị Ph+CML ở giai đoạn mạn tính hoặc giai đoạn tiến triển sau khi đã bị thất bại với phác đồ điều trị imatinib trước đó.

##### **Hiệu chỉnh liều**

*Sử dụng đồng thời với các thuốc tác động hoặc bị chuyển hóa bởi enzym gan*

Không nên sử dụng đồng thời nilotinib với các chất ức chế mạnh

cytochrom P450 (CYP) isoenzym 3A4. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng một chất ức chế mạnh CYP3A4, khuyến cáo tạm ngừng sử dụng nilotinib. Tuy nhiên, nếu việc sử dụng 2 thuốc đồng thời là không thể tránh được, có thể xem xét giảm liều nilotinib xuống 200 mg/lần/ngày ở những bệnh nhân đang sử dụng nilotinib như liệu pháp đầu tay cho CML hoặc 300 mg/lần/ngày ở những bệnh nhân đang sử dụng nilotinib sau khi đã bị thất bại với liệu pháp điều trị có chứa imatinib trước đó.

Những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời phối hợp này cần được giám sát chặt chẽ khoảng QT. Trong trường hợp sau đó dùng sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4, liều của nilotinib có thể được hiệu chỉnh về liều thông thường sau một khoảng thời gian thải trừ phù hợp.

##### *Khoảng QT kéo dài*

Nilotinib có thể gây kéo dài khoảng QT phụ thuộc nồng độ trong huyết tương. Nếu có hạ magesi huyết và kali huyết, phải xử lý trước khi dùng nilotinib. Phải ghi ECG để theo dõi khoảng QT lúc ban đầu và 7 ngày sau khi dùng nilotinib. Sau khi điều chỉnh liều 7 ngày cũng phải ghi ECG.

Khi QT hiệu chỉnh (QTc) > 480 mili giây: Ngừng sử dụng thuốc. Phải xác định nồng độ magesi và kali huyết thanh của bệnh nhân. Nếu nồng độ thấp hơn giới hạn dưới của bình thường, phải dùng bổ sung. Phải xem xét các thuốc dùng phối hợp. Tránh dùng các thuốc cũng kéo dài khoảng QT.

Trường hợp QT hiệu chỉnh theo nhịp tim sử dụng công thức Fridericia (QTcF) trở về mức dưới 450 mili giây và nằm trong 20 mili giây giới hạn sinh lý, có thể hồi phục việc sử dụng nilotinib trong vòng 2 tuần với liều trước đó.

Trường hợp QTcF ở khoảng giữa 450 - 480 mili giây sau khi đã ngừng nilotinib trong 2 tuần, có thể hồi phục việc sử dụng nilotinib với mức liều 400 mg một lần mỗi ngày.

Trường hợp QTcF vượt quá 480 mili giây sau khi đã giảm liều, cần ngừng sử dụng nilotinib.

##### *Ức chế tủy xương*

Ngừng tạm thời hoặc giảm liều nilotinib ở những bệnh nhân xuất hiện giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu. Số lượng bạch cầu trung tính giảm xuống dưới 1 000/mm<sup>3</sup> và/hoặc số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 50 000/mm<sup>3</sup>: Nên ngừng sử dụng nilotinib. Nếu sau 2 tuần, số lượng bạch cầu trung tính vượt quá 1 000/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu vượt quá 50 000/mm<sup>3</sup>: có thể dùng lại nilotinib với mức liều trước đó (300 mg ngày 2 lần ở bệnh nhân lần đầu điều trị CML bằng nilotinib hoặc 400 mg ngày 2 lần ở bệnh nhân đã thất bại với imatinib trước đây).

Nếu các huyết cầu vẫn thấp kéo dài trên hai tuần, liều của nilotinib nên được giảm xuống 400 mg ngày một lần.

*Tăng nồng độ lipase, amylase, bilirubin, và/hoặc transaminase gan*  
Dùng ngừng sử dụng khi bệnh nhân có tăng lipase, amylase, bilirubin và/hoặc transaminase gan ở mức  $\geq 3$  (theo các tiêu chí chung về tác dụng phụ của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ).

Có thể sử dụng lại nilotinib với mức liều giảm xuống 400 mg ngày một lần trong trường hợp độc tính giảm xuống mức 1 hoặc thấp hơn.

##### *Các tác động không liên quan đến máu khác*

Nên tạm ngừng sử dụng nilotinib ở những bệnh nhân có các ADR trung bình hoặc nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng khác. Khi các ADR được giải quyết, có thể sử dụng lại nilotinib với mức liều giảm xuống 400 mg ngày một lần. Khi lâm sàng phù hợp, có thể xem xét tăng lại liều lên mức 300 mg ngày hai lần hoặc 400 mg ngày hai lần.

##### *Các đối tượng đặc biệt*

Khi nilotinib được sử dụng cho những bệnh nhân Ph+CML chẩn

doán mới có suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ, trung bình hoặc nặng (tương ứng Child-Pugh loại A, B hoặc C), nên sử dụng liều khởi đầu 200 mg ngày hai lần, sau đó tăng lên 300 mg ngày hai lần trong trường hợp dung nạp được.

Khi nilotinib được sử dụng trong điều trị bệnh nhân Ph+CML giai đoạn mạn tính hoặc giai đoạn tiến triển sau khi đã thất bại với phác đồ dùng imatinib trước đó, liều khởi đầu 300 mg ngày hai lần, sau đó tăng lên 400 mg ngày hai lần nếu dung nạp, được khuyến cáo cho bệnh nhân có suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ hoặc vừa (tương ứng Child-Pugh A hoặc B). Khi nilotinib sử dụng cho chỉ định này trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nặng (Child-Pugh C), liều khởi đầu 200 mg ngày hai lần, sau đó tăng lên 300 mg ngày hai lần và tiếp theo 400 mg ngày hai lần nếu dung nạp được.

### Tương tác thuốc

#### Các thuốc tác động hoặc bị chuyển hóa bởi hệ enzym gan

**Các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym gan:** Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy nilotinib là một chất ức chế cạnh tranh với cytochrom P450 isoenzym 3A4, 2C8, 2C9 và 2D6 và có khả năng làm tăng nồng độ của các thuốc bị chuyển hóa bởi những enzym này. Các nghiên cứu *in vitro* cũng cho thấy rằng nilotinib có thể cảm ứng CYP 2B6, 2C8 và 2C9 và do đó có thể có khả năng làm giảm nồng độ các thuốc chuyển hóa bởi các enzym này.

**Các chất ức chế CYP3A4:** Nồng độ của nilotinib trong huyết tương có thể bị tăng khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol). Trường hợp cần thiết phải sử dụng một trong các thuốc nói trên, có thể tạm ngừng sử dụng nilotinib. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng đồng thời nilotinib và một thuốc ức chế mạnh CYP3A4, có thể cân nhắc giảm liều nilotinib. Thêm vào đó, cần giám sát chặt chẽ khoảng QT trên bệnh nhân.

**Các chất cảm ứng CYP3A4:** Nồng độ của nilotinib trong huyết tương có thể giảm khi sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 (dexamethason, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, rifapentin, cô St. John). Nên tránh sử dụng đồng thời nilotinib với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 do việc hiệu chỉnh liều nilotinib được cho là không chắc chắn bù lại được lượng nilotinib đã giảm, nên lựa chọn một thuốc thay thế ít cảm ứng CYP3A4 hơn.

#### Các thuốc ảnh hưởng lên tính acid dạ dày

Các thuốc làm tăng độ pH của đường tiêu hóa trên (như các thuốc ức chế bơm proton) có thể làm giảm độ hòa tan của nilotinib và làm giảm sinh khả dụng của nó. Tăng liều nilotinib không chắc chắn bù lại được lượng nilotinib đã giảm và việc giãn khoảng cách uống thuốc không loại trừ được tương tác này. Nhà sản xuất khuyến cáo rằng nilotinib và các thuốc ức chế bơm proton được sử dụng đồng thời một cách thận trọng.

Các ảnh hưởng của các thuốc kháng histamin H<sub>2</sub> và kháng acid trên được động học của nilotinib vẫn chưa được thiết lập cho đến nay. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng các thuốc kháng histamin H<sub>2</sub> và kháng acid, nhà sản xuất khuyến cáo rằng nên dùng thuốc cách nhau tối thiểu vài giờ.

#### Các thuốc bị chuyển hóa bởi uridin diphosphat glucuronosyltransferase

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng nilotinib là một chất ức chế cạnh tranh của uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) 1A1, có khả năng làm tăng nồng độ của các thuốc chuyển hóa bởi enzym này. Cần thận trọng khi sử dụng nilotinib đồng thời với các thuốc có khoảng điều trị hẹp bị chuyển hóa bởi UGT1A1.

#### Cơ chất hoặc chất ức chế hệ vận chuyển P-glycoprotein

Nilotinib là chất ức chế hệ vận chuyển P-glycoprotein (Pgp).

P-glycoprotein là protein vận chuyển ngược vào lòng ruột, ngược với sự hấp thu từ ruột vào tuần hoàn. Nên nếu nilotinib được sử dụng đồng thời với các thuốc là cơ chất của Pgp, cần thận trọng khi sử dụng vì nồng độ của các cơ chất này có thể tăng lên trong tuần hoàn. Nilotinib đồng thời là cơ chất của Pgp. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời nilotinib với các thuốc ức chế Pgp, do có thể làm tăng nồng độ của nilotinib.

#### Các thuốc làm kéo dài khoảng QT

Cần tránh sử dụng đồng thời nilotinib với các thuốc chống loạn nhịp (ví dụ amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol) và các thuốc khác làm kéo dài khoảng QT (cloroquin, clarithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, pimozid). Nếu bắt buộc phải sử dụng một trong các thuốc trên, nên tạm ngừng sử dụng nilotinib. Trong trường hợp không thể ngừng sử dụng nilotinib, cần giám sát chặt chẽ khoảng QT trên các bệnh nhân bắt buộc phải sử dụng thêm thuốc kéo dài khoảng QT.

**Buổi:** Cần tránh sử dụng đồng thời nilotinib với các sản phẩm từ bưởi và các thực phẩm khác có khả năng ức chế CYP3A4.

**Imatinib:** Khi sử dụng đồng thời, nilotinib có thể làm tăng AUC của imatinib 20% và tăng AUC của nilotinib 30 - 50%.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Đã có những báo cáo về việc quá liều tasigna (biệt được của nilotinib) có chủ định, trong đó một số lượng không xác định viên nang thành phẩm chứa nilotinib được uống cùng với rượu và các thuốc khác. Các biến cố xảy ra bao gồm giảm bạch cầu trung tính, nôn và buồn ngủ. Không có biến cố nào liên quan đến thay đổi ECG hay độc tính trên gan được báo cáo. Các biến cố trên sau đó được báo cáo là đã phục hồi.

**Xử trí:** Bệnh nhân cần được giám sát và điều trị hỗ trợ phù hợp.

**Cập nhật lần cuối:** 2017.

## NIMODIPIN

**Tên chung quốc tế:** Nimodipine.

**Mã ATC:** C08CA06.

**Loại thuốc:** Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Nang mềm 30 mg.

Viên nén 30 mg.

Dung dịch tiêm truyền: Lọ 10 mg/50 ml, chứa các tá dược: ethanol 20%, macrogol 400 17%, natri citrat dihydrat, acid citric khan và nước để pha tiêm.

#### Được lực học

Nimodipin là một thuốc chẹn kênh calci, dẫn xuất dihydropyridin với tác dụng chủ yếu trên mạch máu não. Nimodipin làm tăng tưới máu não, đặc biệt ở các vùng được tưới máu kém do thuốc làm giãn động mạch. Tác dụng giãn mạch này mạnh hơn ở các mạch máu nhỏ khi so với các mạch máu lớn hơn.

Trong các nghiên cứu *in vitro* trên mô hình gây co mạch bởi các chất vận mạch khác nhau (như serotonin, prostaglandin, histamin) hoặc bởi máu và các sản phẩm thoái giáng từ máu, nimodipin có thể ngăn ngừa hoặc giảm tới 75% các tác dụng co mạch này.

#### Được động học

**Hấp thu:** Khi uống viên nén hoặc viên nang mềm nimodipin, thuốc được hấp thu nhanh và thường đạt nồng độ đỉnh sau 30 phút - 1 giờ. Mặc dù thuốc có mức độ hấp thu cao, sinh khả dụng tuyệt đối đạt được chỉ từ 5 - 15% do chuyển hóa bước một nhiều (khoảng 85 - 95%). Khi dùng thuốc theo đường uống, C<sub>max</sub> và AUC tăng tỷ lệ thuận với liều (tới liều tối đa được đánh giá là 90 mg).