

VỈ NHÔM ELBOPAGIN



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)

PV PHARMA

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)

PV PHARMA

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)

PV PHARMA

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)

PV PHARMA

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)

PV PHARMA

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)

PV PHARMA

In 1 màu

Số lô, hạn dùng được dập nổi bằng nhiệt của máy ép vỉ trên màng nhôm (Mặt trước của vỉ thuốc)



RX Thuốc kê đơn

1 vỉ X 10 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

UMP WHO

PV PHARMA

ELBOPAGIN

RX Thuốc kê đơn

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

UMP WHO

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.	Tiêu chuẩn: TCCS SĐK:
CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.	Số lô SX: NSX: HD:



RX Thuốc kê đơn

1 vỉ X 10 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

PV PHARMA

ELBOPAGIN

RX Thuốc kê đơn

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa: Eltrombopag 25 mg (dưới dạng eltrombopag olamin) Tã được vừa đủ 1 viên.	Để xa tầm tay trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội. / Tel: 0243 5596583
---	---



Rx Thuốc kê đơn

3 vỉ X 10 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

PV PHARMA

Rx Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.	Tiêu chuẩn: TCCS SĐK:
CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.	Số lô SX: NSX: HD:



Rx Thuốc kê đơn

3 vỉ X 10 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

Rx Thuốc kê đơn

3 vỉ X 10 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa: Eltrombopag 25 mg (dưới dạng eltrombopag olamin) Tã được vừa đủ 1 viên.	Để xa tầm tay trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Đại, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội / Tel: 0243 5596583
---	--



Rx Thuốc kê đơn

1 vỉ X 14 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

Rx Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.	Tiêu chuẩn: TCCS SĐK:
CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.	Số lô SX: NSX: HD:

Rx Thuốc kê đơn

1 vỉ X 14 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

Rx Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa: Eltrombopag 25 mg (dưới dạng eltrombopag olamin) Tá dược vừa đủ 1 viên.	Để xa tầm tay trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội / Tel: 0243 5596583
---	--



Rx Thuốc kê đơn

2 VÍ X 14 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

PV PHARMA

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:** Xem trong tờ
hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.

Tiêu chuẩn: TCCS
SĐK:

Số lô SX:

NSX:

HD:



Rx Thuốc kê đơn

2 VÍ X 14 VIÊN
nén bao phim

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

ELBOPAGIN

Rx Thuốc kê đơn

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

PV PHARMA

GMP WHO

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa:
Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)
Tá dược vừa đủ 1 viên.

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Đại, xã Phùng Xá,
huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội. / Tel: 0243 5596583



THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa:
Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)
Tá được vừa đủ 1 viên.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4-6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai,
xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 024.35596583

PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

Lọ 30 viên nén bao phim

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

*Đeo xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

Tiêu chuẩn: TCCS

SĐK:

Số lô SX:

NSX:

HD:





THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa:
Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)
Tá dược vừa đủ 1 viên.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh
ánh sáng.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4-6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai,
Xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 024.35596583

PV PHARMA

Rx Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

Lọ 60 viên nén bao phim

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ
ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc
kèm theo.

*Đề xa tẩm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

Tiêu chuẩn: TCCS

SĐK:

Số lô SX:

NSX:

HD:





THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa:
Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)
Tá được vừa đủ 1 viên.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4-6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai,
xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 024.35596583

PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

Lọ 120 viên nén bao phim

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Tiêu chuẩn: TCCS

SĐK:

Số lô SX:

NSX:

HD:





**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên
trong hộp.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS

SDK:

Số lô SX:

NSX:

HD:



Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạc Thất - Quốc Oai, xã
Phùng Xá, huyện Thạc Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 0243 5596583



PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GANP WHO

PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GANP WHO

01 lọ x 60 viên nén bao phim

RX thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa:
Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)
Tà được vừa đủ 1 viên.

*Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã
Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 0243 5596583

PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GANP WHO

01 lọ x 60 viên nén bao phim

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên
trong hộp.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS

SĐK:

SỐ IĐ SX:

NSX:

HD:



Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã
Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 0243 5596583



PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

01 lọ x 120 viên nén bao phim

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim ELBOPAGIN có chứa:
Eltrombopag 25 mg
(dưới dạng eltrombopag olamin)
Tã được vừa đủ 1 viên.

*Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã
Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 0243 5596583

PV PHARMA

RX Thuốc kê đơn

ELBOPAGIN

Eltrombopag 25mg

(DƯỚI DẠNG ELTROMBOPAG OLAMIN)

GMP WHO

01 lọ x 120 viên nén bao phim

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã
Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 0243 5596583

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên
trong hộp.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS

SĐK:

SỐ M SX:

NSX:

HD:



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ELBOPAGIN

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim **ELBOPAGIN** có chứa:

Eltrombopag..... 25 mg

(dưới dạng eltrombopag olamin)

Thành phần tá dược: Manitol, cellulose vi tinh thể type 101, povidon K30, natri starch glycolat, magnesi stearat, hypromellose 15cP, PEG 400, polysorbat 80, titan dioxyd.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

ELBOPAGIN

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, hai mặt khum, trơn, bao phim màu trắng.

CHỈ ĐỊNH

ELBOPAGIN được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành bị giảm tiểu cầu miễn dịch vô căn (ITP) kháng trị với các điều trị khác (ví dụ: corticosteroid, globulin miễn dịch) (*xem Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược lực học*).

ELBOPAGIN được chỉ định để điều trị cho bệnh nhi từ 1 tuổi trở lên bị giảm tiểu cầu miễn dịch vô căn (ITP) kéo dài đến 6 tháng hoặc lâu hơn kể từ khi được chẩn đoán và kháng trị với các điều trị khác (ví dụ: corticosteroid, globulin miễn dịch) (*xem Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược lực học*).

ELBOPAGIN được chỉ định điều trị giảm tiểu cầu ở những bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm virus viêm gan C (HCV) mạn tính, trong đó, mức độ giảm tiểu cầu là yếu tố chính ngăn cản việc bắt đầu hoặc hạn chế khả năng duy trì các liệu pháp dựa trên interferon tối ưu (*xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học*).

ELBOPAGIN được chỉ định ở những bệnh nhân trưởng thành bị thiếu máu bất sản mắc phải nghiêm trọng (SAA), những người kháng trị với liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó hoặc đã được điều trị trong thời gian dài và không phù hợp để ghép tế bào gốc tạo máu (*xem Đặc tính dược lực học*).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Khởi đầu điều trị bằng eltrombopag nên được giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị các bệnh về huyết học hoặc kiểm soát viêm gan C mạn tính và các biến chứng của nó.

Chế độ liều của eltrombopag phải được tính riêng cho từng cá thể dựa trên số lượng tiểu cầu của bệnh nhân. Không nên đặt mục tiêu điều trị bằng eltrombopag là để bình thường hóa số lượng tiểu cầu.

Giảm tiểu cầu miễn dịch (vô căn)

Nên sử dụng liều eltrombopag thấp nhất để đạt và duy trì số lượng tiểu cầu $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Hiệu chỉnh liều dựa trên đáp ứng số lượng tiểu cầu. Eltrombopag không được sử dụng để bình thường hóa số lượng tiểu cầu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, số lượng tiểu cầu thường tăng trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu dùng eltrombopag và giảm trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi ngừng sử dụng.

Người lớn và trẻ em từ 6 đến 17 tuổi

Liều khởi đầu khuyến cáo của eltrombopag là 50 mg mỗi ngày một lần. Đối với bệnh nhân có nguồn gốc Đông Á/ Đông Nam Á, nên giảm liều eltrombopag còn 25 mg mỗi ngày một lần (xem *Đặc tính dược động học*).

Nhóm trẻ em từ 1 đến 5 tuổi

Liều khởi đầu khuyến cáo của eltrombopag là 25 mg mỗi ngày một lần.

Theo dõi và điều chỉnh liều

Sau liều eltrombopag khởi đầu, điều chỉnh liều để đạt được và duy trì số lượng tiểu cầu $\geq 50.000/\mu\text{l}$ cần thiết để giảm nguy cơ chảy máu. Không dùng quá 75 mg/ngày.

Nên theo dõi thường xuyên các xét nghiệm lâm sàng về huyết học và chức năng gan trong suốt quá trình điều trị bằng eltrombopag. Chế độ liều eltrombopag được điều chỉnh dựa trên số lượng tiểu cầu như **Bảng 1**. Trong khi điều trị bằng eltrombopag, nên đánh giá hàng tuần công thức máu toàn phần (CBCs), kể cả số lượng tiểu cầu và phết máu ngoại vi đến khi đạt được số lượng tiểu cầu ổn định ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ trong ít nhất 4 tuần). Sau đó, hàng tháng nên đánh giá công thức máu toàn phần kể cả số lượng tiểu cầu và phết máu ngoại vi.

Bảng 1. Điều chỉnh liều eltrombopag ở bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch vô căn

Lượng tiểu cầu	Điều chỉnh liều hoặc đáp ứng
$< 50.000/\mu\text{l}$ sau ít nhất 2 tuần điều trị	Tăng liều hằng ngày từ 25 mg đến tối đa 75 mg *
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ đến $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Sử dụng liều thấp nhất của eltrombopag và/hoặc điều trị ITP đồng thời để duy trì số lượng tiểu cầu nhằm tránh hoặc giảm chảy máu.
$> 150.000/\mu\text{l}$ đến $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Giảm liều hằng ngày còn 25 mg. Đợi 2 tuần để đánh giá tác động của liều này và bất kỳ sự điều chỉnh liều nào sau đó **
$> 250.000/\mu\text{l}$	Ngưng eltrombopag; tăng tần suất theo dõi tiểu cầu lên hai lần mỗi tuần. Khi số lượng tiểu cầu $\leq 100.000/\mu\text{l}$, bắt đầu điều trị lại với liều hằng ngày còn 25 mg.

* Đối với bệnh nhân dùng 25 mg eltrombopag mỗi ngày một lần, tăng liều lên 25 mg mỗi ngày một lần.

** Đối với những bệnh nhân dùng 25 mg eltrombopag mỗi ngày một lần, nên cân nhắc dùng liều 12,5 mg một lần mỗi ngày hoặc liều 25 mg một lần cách ngày.

Eltrombopag có thể được dùng cùng với các thuốc ITP khác. Nên điều chỉnh liều các thuốc ITP khác khi dùng đồng thời, tránh làm tăng quá mức số lượng tiểu cầu trong quá trình điều trị với eltrombopag.

Cần đợi ít nhất 2 tuần để xem hiệu quả của bất kỳ sự điều chỉnh liều nào trên đáp ứng tiểu cầu của bệnh nhân trước khi xem xét điều chỉnh liều thêm.

Điều chỉnh liều tiêu chuẩn, giảm hoặc tăng, là 25 mg một lần mỗi ngày.

Ngừng điều trị

Nên ngừng điều trị bằng eltrombopag nếu số lượng tiểu cầu không tăng đến mức đủ để tránh xuất huyết nghiêm trọng trên lâm sàng sau 4 tuần điều trị với eltrombopag ở liều 75 mg mỗi ngày một lần.

Bệnh nhân nên được đánh giá lâm sàng định kỳ và việc tiếp tục điều trị nên được bác sĩ quyết định theo mỗi cá nhân. Ở những bệnh nhân không cắt lách, nên đánh giá mối liên quan do cắt lách. Sự tái phát giảm tiểu cầu có thể xảy ra khi ngừng điều trị (*xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Giảm tiểu cầu liên quan đến viêm gan C (HCV) mạn tính

Khi sử dụng eltrombopag kết hợp với thuốc kháng virus nên tham khảo bản tóm tắt đầy đủ về đặc tính của các thuốc được sử dụng đồng thời để biết chi tiết về thông tin an toàn hoặc các chống chỉ định có liên quan.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, số lượng tiểu cầu thường bắt đầu tăng trong vòng 1 tuần kể từ khi bắt đầu sử dụng eltrombopag. Mục đích điều trị bằng eltrombopag là đạt được mức số lượng tiểu cầu tối thiểu cần thiết để bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, tuân thủ các khuyến nghị thực hành lâm sàng. Trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng virus, mục đích điều trị là giữ số lượng tiểu cầu ở mức ngăn ngừa nguy cơ biến chứng chảy máu, thường là khoảng 50.000-75.000/ μ l. Tránh số lượng tiểu cầu >75.000/ μ l. Nên sử dụng liều eltrombopag thấp nhất cần thiết để đạt được các mục tiêu.

Điều chỉnh liều dựa trên phản ứng của số lượng tiểu cầu.

Liều khởi đầu

Eltrombopag nên được bắt đầu với liều 25 mg mỗi ngày một lần. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân HCV có nguồn gốc Đông Á/ Đông Nam Á hoặc bệnh nhân suy gan nhẹ (*xem Đặc tính dược động học*).

Theo dõi và điều chỉnh liều

Liều eltrombopag nên được điều chỉnh theo mức tăng 25 mg mỗi 2 tuần khi cần thiết nhằm đạt được số lượng tiểu cầu mục tiêu để bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus. Số lượng tiểu cầu nên được theo dõi mỗi tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus. Khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, số lượng tiểu cầu có thể giảm, do đó nên tránh điều chỉnh liều eltrombopag ngay lập tức (*xem Bảng 2*).

Trong khi điều trị bằng thuốc kháng virus, nên điều chỉnh liều eltrombopag khi cần thiết, tránh giảm liều peginterferon do giảm số lượng tiểu cầu có thể khiến bệnh nhân có nguy cơ chảy máu (*xem Bảng 2*). Số lượng tiểu cầu nên được theo dõi hàng tuần trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng virus cho đến khi số lượng tiểu cầu ổn định, bình thường khoảng 50.000 - 75.000/ μ l. Sau đó, công thức máu toàn phần bao gồm số lượng tiểu cầu và phết máu ngoại vi nên được kiểm tra hàng tháng. Nên xem xét giảm liều hàng ngày 25 mg nếu số lượng tiểu cầu vượt quá mục tiêu yêu cầu. Cần đợi ít nhất 2 tuần để xem hiệu quả tác việc này và mọi điều chỉnh liều tiếp theo.

Không vượt quá liều 100 mg eltrombopag một lần mỗi ngày.

Bảng 2. Điều chỉnh liều eltrombopag ở bệnh nhân HVC đang điều trị bằng thuốc kháng virus

Lượng tiểu cầu	Điều chỉnh liều hoặc đáp ứng
< 50.000/ μ l sau ít nhất 2 tuần điều trị	Tăng liều hàng ngày từ 25 mg đến tối đa 100 mg *
$\geq$ 50.000/ μ l đến $\leq$ 100.000/ μ l	Sử dụng liều thấp nhất của eltrombopag thấp nhất khi cần thiết để tránh giảm liều peginterferon.
> 100.000/ μ l đến $\leq$ 150.000/ μ l	Giảm liều hàng ngày còn 25 mg. Đợi 2 tuần để đánh giá tác động của liều này và bất kỳ sự điều chỉnh liều nào sau đó **

> 150.000/ μ l	Ngưng eltrombopag; tăng tần suất theo dõi tiểu cầu lên hai lần mỗi tuần. Khi số lượng tiểu cầu $\leq$ 100.000/ μ l, bắt đầu điều trị lại với liều hàng ngày còn 25 mg.
--------------------	---

* Đối với bệnh nhân dùng 25 mg eltrombopag mỗi ngày một lần, tăng liều lên 25 mg mỗi ngày một lần.

** Khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus số lượng tiểu cầu có thể giảm, do đó nên tránh giảm liều eltrombopag ngay lập tức.

Ngưng điều trị

Nên ngừng sử dụng eltrombopag nếu sau 2 tuần điều trị bằng eltrombopag ở liều 100 mg vẫn không đạt mức tiểu cầu cần thiết để bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus.

Nên ngưng điều trị bằng eltrombopag khi ngưng điều trị bằng thuốc kháng virus trừ khi có lý do khác. Nếu số lượng tiểu cầu cao quá mức hoặc có bất thường nghiêm trọng trên xét nghiệm gan cũng cần phải ngưng thuốc.

Thiếu máu bất sản nghiêm trọng

Liều khởi đầu

Bắt đầu điều trị bằng eltrombopag với liều 50 mg một lần mỗi ngày. Đối với bệnh nhân có nguồn gốc Đông Á/ Đông Nam Á, nên bắt đầu với liều giảm 25 mg một lần mỗi ngày (xem *Đặc tính dược động học*). Không nên bắt đầu điều trị khi bệnh nhân có bất thường về di truyền tế bào của nhiễm sắc thể số 7.

Theo dõi và điều chỉnh liều

Đáp ứng huyết học đòi hỏi phải điều chỉnh liều, thường lên đến 150 mg và có thể mất đến 16 tuần sau khi bắt đầu dùng eltrombopag (xem *Đặc tính dược lực học*). Khi cần thiết, liều eltrombopag được tăng dần 50 mg mỗi 2 tuần để đạt được số lượng tiểu cầu mục tiêu $\geq$ 50.000/ μ l. Đối với những bệnh nhân dùng 25 mg một lần mỗi ngày, nên tăng liều lên 50 mg mỗi ngày trước khi tăng liều thêm 50 mg. Không vượt quá 150 mg mỗi ngày.

Các xét nghiệm về huyết học và gan lâm sàng nên được theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình điều trị bằng eltrombopag và chế độ liều lượng của eltrombopag được điều chỉnh dựa trên số lượng tiểu cầu như được nêu trong **Bảng 3**.

Bảng 3. Điều chỉnh liều eltrombopag ở bệnh nhân thiếu máu bất sản nghiêm trọng

Lượng tiểu cầu	Điều chỉnh liều hoặc đáp ứng
< 50.000/ μ l sau ít nhất 2 tuần điều trị	Tăng liều hàng ngày từ 25 mg đến tối đa 150 mg Đối với những bệnh nhân dùng 25 mg một lần mỗi ngày, nên tăng liều lên 50 mg mỗi ngày trước khi tăng liều thêm 50 mg.
$\geq$ 50.000/ μ l đến $\leq$ 150.000/ μ l	Sử dụng liều thấp nhất của eltrombopag để duy trì số lượng tiểu cầu.
> 150.000/ μ l đến $\leq$ 250.000/ μ l	Giảm liều hàng ngày còn 25 mg. Đợi 2 tuần để đánh giá tác động của liều này và bất kỳ sự điều chỉnh liều nào sau đó.
> 250.000/ μ l	Dùng eltrombopag trong ít nhất một tuần. Khi số lượng tiểu cầu $\leq$ 100.000/ μ l, bắt đầu điều trị lại với liều hàng ngày giảm 50 mg.

Giảm liều đối với người đáp ứng trên ba dòng tế bào (bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu)

ELBOPAGIN - Tài hướng dẫn sử dụng

Đối với những bệnh nhân đạt được đáp ứng trên ba dòng tế bào, độc lập với truyền máu trong ít nhất 8 tuần: có thể giảm liều một nửa.

Nếu số lượng vẫn ổn định sau 8 tuần giảm liều, thì phải ngưng sử dụng eltrombopag và theo dõi số lượng tế bào máu. Nếu số lượng tiểu cầu giảm xuống $< 30.000/\mu\text{l}$, huyết sắc tố giảm xuống $< 9 \text{ g/dl}$ hoặc số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $< 0,5 \times 10^9/\mu\text{l}$, dùng liều đạt hiệu quả trước đó.

Ngưng điều trị

Nên ngưng điều trị nếu không có đáp ứng về mặt huyết học sau 16 tuần điều trị với eltrombopag. Nếu phát hiện những bất thường mới về tế bào học cần phải đánh giá xem việc tiếp tục dùng eltrombopag có phù hợp hay không (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn*). Đáp ứng quá mức về số lượng tiểu cầu (như **Bảng 3**) hoặc các bất thường nghiêm trọng về xét nghiệm gan cũng nên phải ngưng sử dụng eltrombopag (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nên thận trọng khi sử dụng eltrombopag và theo dõi chặt chẽ bằng xét nghiệm creatinin huyết thanh và/hoặc phân tích nước tiểu (xem *Đặc tính dược động học*).

Suy gan

Eltrombopag không nên được sử dụng ở bệnh nhân ITP bị suy gan (điểm Child-Pugh ≥ 5) trừ khi xác định lợi ích vượt trội hơn nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cửa (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Nếu cần thiết sử dụng eltrombopag cho bệnh nhân ITP bị suy gan thì liều khởi đầu là 25 mg một lần mỗi ngày. Sau khi bắt đầu dùng liều eltrombopag ở bệnh nhân suy gan, nên theo dõi trong khoảng thời gian 3 tuần trước khi tăng liều.

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân giảm tiểu cầu bị HCV mạn tính và suy gan nhẹ (điểm ChildPugh ≤ 6). Bệnh nhân HCV mạn tính và bệnh nhân thiếu máu bất sản nghiêm trọng bị suy gan nên bắt đầu dùng eltrombopag với liều 25 mg mỗi ngày một lần (xem *Đặc tính dược động học*). Sau khi bắt đầu dùng liều eltrombopag ở bệnh nhân suy gan, nên theo dõi trong khoảng 2 tuần trước khi tăng liều.

Có nguy cơ gia tăng các tác dụng phụ bao gồm bệnh lý gan mất bù và biến cố thuyên tắc huyết khối (TEE) ở bệnh nhân giảm tiểu cầu mắc bệnh gan mạn tính tiến triển được điều trị bằng eltrombopag hoặc để chuẩn bị cho thủ thuật xâm lấn hoặc ở bệnh nhân HCV đang điều trị bằng thuốc kháng virus (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn*).

Người cao tuổi

Dữ liệu về việc sử dụng eltrombopag ở bệnh nhân ITP từ 65 tuổi trở lên còn hạn chế và không có dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân ITP trên 85 tuổi. Trong các nghiên cứu lâm sàng về eltrombopag, nhìn chung không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa mặt lâm sàng về tính an toàn của eltrombopag giữa bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và bệnh nhân trẻ hơn. Các báo cáo kinh nghiệm lâm sàng khác chưa xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi, nhưng cũng không thể loại trừ một số bệnh nhân lớn tuổi có sự nhạy cảm cao hơn (xem *Đặc tính dược động học*).

Dữ liệu về việc sử dụng eltrombopag ở bệnh nhân HCV và SAA trên 75 tuổi còn hạn chế. Cần thận trọng ở những bệnh nhân này (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bệnh nhân Đông Á/ Đông Nam Á

Đối với bệnh nhân trưởng thành và trẻ em có nguồn gốc Đông Á/ Đông Nam Á, kể cả những bệnh nhân bị suy gan, nên bắt đầu dùng eltrombopag với liều 25 mg mỗi ngày một lần (*xem Đặc tính dược động học*).

Nên tiếp tục theo dõi số lượng tiểu cầu của bệnh nhân và tuân theo các tiêu chí chuẩn để điều chỉnh liều thêm.

Trẻ em

ELBOPAGIN không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới một tuổi mắc ITP do không đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả. Tính an toàn và hiệu quả của eltrombopag chưa được thiết lập ở trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi) bị giảm tiểu cầu mạn tính liên quan đến HCV hoặc SAA. Không có dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên uống thuốc trước ít nhất hai giờ hoặc sau ít nhất bốn giờ từ khi uống thuốc kháng acid, các sản phẩm từ sữa (hoặc các sản phẩm thực phẩm khác có chứa calci) hoặc các chất bổ sung khoáng chất có chứa các cation đa hóa trị (ví dụ: sắt, calci, magesi, nhôm, selen và kẽm) (*xem Tương tác, tương kỵ thuốc và Đặc tính dược động học*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định cho bệnh nhân quá mẫn với eltrombopag hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Có nguy cơ gia tăng đối với các phản ứng bất lợi bao gồm biến cố gan mất bù và huyết khối tắc mạch có khả năng gây tử vong ở bệnh nhân HCV giảm tiểu cầu mắc bệnh gan mạn tính tiến triển được xác định bởi nồng độ albumin thấp ≤ 35 g/l hoặc mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) ≥ 10 , khi được điều trị bằng eltrombopag kết hợp với liệu pháp dựa trên interferon. Ngoài ra, lợi ích của việc điều trị xét về tỷ lệ đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR) so với giả dược là không cao ở những bệnh nhân này (đặc biệt đối với những người có albumin ban đầu ≤ 35 g/l) so với toàn bộ nhóm. Điều trị bằng eltrombopag ở những bệnh nhân này chỉ nên bắt đầu bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị HCV tiến triển và chỉ khi nguy cơ giảm tiểu cầu hoặc ngừng điều trị bằng thuốc kháng virus cần phải can thiệp. Nếu điều trị được coi là chỉ định lâm sàng, cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này.

Kết hợp với các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp

An toàn và hiệu quả chưa được thiết lập khi kết hợp với các thuốc kháng virus tác động trực tiếp đã được phê duyệt để điều trị nhiễm viêm gan C mạn tính.

Nguy cơ nhiễm độc gan

Eltrombopag có thể gây bất thường chức năng gan và nhiễm độc gan nghiêm trọng, có thể đe dọa đến tính mạng (*xem Tác dụng không mong muốn*).

Nên xác định alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST) và bilirubin trong huyết thanh trước khi bắt đầu dùng eltrombopag 2 tuần một lần trong giai đoạn điều chỉnh liều và hàng tháng sau khi xác định liều ổn định. Eltrombopag ức chế UGT1A1 và OATP1B1 dẫn đến tăng bilirubin gián tiếp trong máu. Nếu bilirubin tăng cao thì nên thực hiện phân đoạn. Các xét nghiệm gan bất thường trong huyết thanh nên được đánh giá bằng xét nghiệm lặp lại trong vòng 3 đến 5 ngày. Nếu các bất thường được xác nhận, các xét nghiệm gan trong huyết thanh nên được theo dõi cho đến khi các bất thường được giải quyết, ổn định hoặc trở lại mức ban đầu. Ngưng dùng thuốc nếu mức ALT tăng (≥ 3 lần giới hạn bình thường trên [ULN] ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, hoặc ≥ 3 lần mức cơ bản hoặc > 5 lần [ULN], tùy theo giá trị nào thấp hơn ở những bệnh nhân có tăng transaminase trước điều trị) và là:

- có tiến triển, hoặc
- dai dẳng ≥ 4 tuần, hoặc

ELBOPAGIN - Tờ hướng dẫn sử dụng

- kèm theo tăng bilirubin trực tiếp, hoặc
- kèm theo các triệu chứng lâm sàng của tổn thương gan hoặc bằng chứng gan mất bù.

Thận trọng khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân bị bệnh gan. Ở bệnh nhân ITP và SAA, nên sử dụng liều eltrombopag khởi đầu thấp hơn. Cần theo dõi chặt chẽ khi dùng cho bệnh nhân suy gan (xem *Liều dùng, cách dùng*).

Gan mất bù (dùng chung với interferon)

Mất bù gan ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính: Cần theo dõi ở những bệnh nhân có nồng độ albumin thấp (≤ 35 g/l) hoặc có điểm MELD ban đầu ≥ 10 .

Bệnh nhân HCV mạn tính bị xơ gan có nguy cơ mất bù gan khi điều trị bằng interferon alfa. Ở những bệnh nhân có nồng độ albumin thấp (≤ 35 g/l) hoặc có điểm MELD ≥ 10 ban đầu có nguy cơ mất bù gan cao gấp 3 lần và tăng nguy cơ tác dụng phụ gây tử vong so với những người mắc bệnh gan ít tiến triển hơn. Ngoài ra, lợi ích của việc điều trị xét về tỷ lệ đạt được đáp ứng virus kéo dài so với giả được là ít hơn ở những bệnh nhân này (đặc biệt đối với những người có albumin ban đầu ≤ 35 g/l) so với toàn bộ nhóm. Chỉ nên dùng eltrombopag cho những bệnh nhân này sau khi đã cân nhắc cẩn thận lợi ích mong đợi so với rủi ro. Bệnh nhân có những đặc điểm này nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của gan mất bù. Bản tóm tắt đặc tính sản phẩm của interferon tương ứng nên được tham khảo cho các tiêu chí ngừng sử dụng. Nên ngưng sử dụng eltrombopag nếu ngưng điều trị bằng thuốc kháng virus do gan mất bù.

Biến chứng huyết khối/ huyết khối tắc mạch

Bệnh nhân có nồng độ albumin thấp (≤ 35 g/l) hoặc MELD ≥ 10 có nguy cơ mắc biến cố huyết khối tắc mạch cao gấp 2 lần so với những bệnh nhân có nồng độ albumin cao hơn; những người trên 60 tuổi có nguy cơ mắc biến cố huyết khối tắc mạch cao gấp 2 lần so với những bệnh nhân trẻ tuổi. Chỉ nên dùng eltrombopag cho những bệnh nhân này sau khi đã cân nhắc cẩn thận lợi ích mong đợi so với rủi ro. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của biến cố huyết khối tắc mạch.

Eltrombopag không được chỉ định điều trị giảm tiểu cầu để chuẩn bị cho các thủ thuật xâm lấn ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính.

Cần thận trọng khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ thuyên tắc huyết khối đã biết bao gồm nhưng không giới hạn ở yếu tố di truyền (ví dụ: Yếu tố V Leiden) hoặc các yếu tố nguy cơ mắc phải (ví dụ: thiếu hụt ATIII, hội chứng kháng phospholipid), tuổi cao, bệnh nhân nằm bất động trong thời gian dài, khối u ác tính, biện pháp tránh thai và liệu pháp thay thế hormone, phẫu thuật/chấn thương, béo phì và hút thuốc. Số lượng tiểu cầu nên được theo dõi chặt chẽ và cân nhắc giảm liều hoặc ngưng điều trị bằng eltrombopag nếu số lượng tiểu cầu vượt quá mức mục tiêu (xem *Liều dùng, cách dùng*). Cân bằng rủi ro và lợi ích nên được xem xét ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc biến cố huyết khối tắc mạch do bất kỳ nguyên nhân nào.

Vì liều cho phép cao nhất được chỉ định cho bệnh nhân mắc SAA (150 mg/ngày) và do bản chất của phản ứng, biến cố huyết khối tắc mạch có thể xảy ra ở nhóm bệnh nhân này.

Eltrombopag không nên được sử dụng ở bệnh nhân suy gan ITP (điểm Child-Pugh ≥ 5) trừ khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cửa đã biết. Khi điều trị là cần thiết, cần thận trọng khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân suy gan (xem *Liều dùng, cách dùng* và *Tác dụng không mong muốn*).

Xuất huyết sau khi ngưng eltrombopag

Khi ngừng điều trị bằng eltrombopag có khả năng tái phát giảm tiểu cầu ở bệnh nhân ITP. Sau khi ngưng eltrombopag số lượng tiểu cầu trở lại mức ban đầu trong vòng 2 tuần ở phần lớn bệnh nhân, điều này làm tăng nguy cơ xuất huyết và trong một số trường hợp có thể dẫn đến xuất huyết. Nguy cơ này tăng lên nếu ngừng điều trị bằng eltrombopag khi có thuốc chống đông máu hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu. Khuyến cáo nếu ngừng điều trị bằng eltrombopag thì nên bắt đầu lại điều trị ITP theo các hướng dẫn điều trị hiện hành. Có thể kết hợp ngưng điều trị chống

đông máu và/hoặc chống kết tập tiểu cầu, đảo ngược điều trị chống đông máu hoặc hỗ trợ tiểu cầu. Số lượng tiểu cầu phải được theo dõi hàng tuần trong 4 tuần sau khi ngừng eltrombopag.

Trong các nghiên cứu lâm sàng về HCV, tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa cao hơn bao gồm các trường hợp nghiêm trọng và tử vong đã được báo cáo sau khi ngừng sử dụng peginterferon, ribavirin và eltrombopag. Sau khi ngừng điều trị, bệnh nhân nên được theo dõi bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của xuất huyết tiêu hóa.

Sự hình thành reticulin tủy xương và nguy cơ xơ hóa tủy xương

Eltrombopag có thể làm tăng nguy cơ phát triển hoặc tiến triển của sợi reticulin trong tủy xương. Sự liên quan của phát hiện này cũng như với các chất chủ vận thụ thể thrombopoietin (TPO-R) khác vẫn chưa được thiết lập.

Trước khi bắt đầu dùng eltrombopag, nên kiểm tra chặt chẽ phết máu ngoại vi để xác định mức độ ban đầu của các bất thường hình thái học tế bào. Sau khi xác định được liều eltrombopag ổn định, mỗi tháng cần xét nghiệm công thức máu toàn phần (FBC) và số lượng từng loại bạch cầu (WBC). Nếu quan sát thấy các tế bào chưa trưởng thành hoặc loạn sản nên kiểm tra phết máu ngoại vi để tìm các bất thường về hình thái mới hoặc xấu đi (ví dụ: tế bào hồng cầu hình giọt nước và có nhân, tế bào bạch cầu chưa trưởng thành) hoặc giảm số lượng tế bào máu. Nếu bệnh nhân xuất hiện các bất thường về hình thái hoặc giảm tế bào máu mới hoặc xấu đi, nên ngừng điều trị bằng eltrombopag và xem xét sinh thiết tủy xương, bao gồm cả nhuộm tìm xơ hóa.

Sự tiến triển của hội chứng loạn sinh tủy (MDS) tồn tại

Có một mối quan ngại về mặt lý thuyết rằng các chất chủ vận TPO-R có thể kích thích sự tiến triển của các bệnh máu ác tính đang tồn tại như hội chứng loạn sinh tủy (MDS). Chất chủ vận TPO-R là các yếu tố tăng trưởng dẫn đến sự mở rộng, biệt hóa và sản sinh tiểu cầu của tế bào tiền thân tạo huyết khối. TPO-R chủ yếu được biểu hiện trên bề mặt tế bào của dòng tủy.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với chất chủ vận TPO-R ở bệnh nhân MDS, đã quan sát thấy các trường hợp tăng số lượng tế bào phôi tạm thời và các trường hợp bệnh MDS tiến triển thành bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) đã được báo cáo.

Chẩn đoán ITP hoặc SAA ở người trưởng thành và bệnh nhân cao tuổi nên được xác nhận bằng cách loại trừ các thực thể lâm sàng khác có biểu hiện giảm tiểu cầu, đặc biệt phải loại trừ chẩn đoán MDS. Cần cân nhắc thực hiện chọc hút và sinh thiết tủy xương trong suốt quá trình mắc bệnh và điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân trên 60 tuổi, những người có triệu chứng toàn thân hoặc các dấu hiệu bất thường như tăng tế bào phôi bào ngoại biên.

Do hiệu quả và độ an toàn chưa được thiết lập để điều trị giảm tiểu cầu do MDS, ELBOPAGIN không nên được sử dụng để điều trị giảm tiểu cầu do MDS.

Bất thường tế bào học và tiến triển thành MDS/AML ở bệnh nhân SAA

Đối với bệnh nhân SAA kháng trị hoặc đã được điều trị trước nhiều bằng liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó khuyến cáo kiểm tra tủy xương kiểm tra tế bào học trước khi bắt đầu dùng eltrombopag sau 3 tháng điều trị và 6 tháng sau đó. Nếu phát hiện những bất thường về tế bào học mới thì phải đánh giá xem việc tiếp tục dùng eltrombopag có phù hợp hay không.

Thay đổi về mắt

Đục thủy tinh thể đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu độc tính của eltrombopag ở loài gặm nhấm. Xuất huyết võng mạc chủ yếu là độ 1 hoặc 2 đã được báo cáo ở những bệnh nhân HCV dùng interferon, ribavirin và eltrombopag. Xuất huyết xảy ra trên bề mặt võng mạc (trước võng mạc), dưới võng mạc (dưới võng mạc) hoặc trong mô võng mạc. Nên theo dõi nhãn khoa định kỳ cho bệnh nhân.

Kéo dài QT/QTc

dài khoảng QT_c đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân ITP và bệnh nhân HCV giảm tiểu cầu. Chưa xác định ý nghĩa lâm sàng của hiện tượng kéo dài QT_c.

Mất đáp ứng với eltrombopag

Nên tăng cường tìm kiếm các yếu tố gây bệnh bao gồm tăng reticulatin trong tủy xương khi xảy ra mất đáp ứng hoặc không duy trì được đáp ứng tiêu cầu khi điều trị bằng eltrombopag trong phạm vi liều khuyến cáo.

Trẻ em

Các cảnh báo và biện pháp phòng ngừa trên đối với ITP cũng áp dụng cho trẻ em.

Can thiệp vào các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Eltrombopag có màu đậm và do đó có thể gây trở ngại cho một số xét nghiệm. Đối màu huyết thanh và ảnh hưởng đến xét nghiệm tổng số bilirubin và creatinin đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ELBOPAGIN. Nếu các kết quả xét nghiệm và các quan sát lâm sàng không thống nhất, việc kiểm tra lại bằng phương pháp khác có thể giúp xác định tính phù hợp của kết quả.

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

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có ít dữ liệu về việc sử dụng eltrombopag ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn ở người chưa được biết.

ELBOPAGIN không được khuyến cáo trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai/ Tránh thai ở nam và nữ

Không khuyến cáo dùng ELBOPAGIN ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ eltrombopag và các chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh eltrombopag có khả năng được tiết vào sữa; do đó không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ đang bú. Phải cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người phụ nữ để lựa chọn ngưng cho con bú hoặc tiếp tục/không điều trị bằng ELBOPAGIN.

Khả năng sinh sản

Khả năng sinh sản không bị ảnh hưởng ở chuột cống đực hoặc cái ở mức phơi nhiễm tương đương với mức phơi nhiễm ở người. Tuy nhiên, không thể loại trừ rủi ro ở người.

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

Eltrombopag ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Biểu hiện lâm sàng và phản ứng bất lợi của eltrombopag bao gồm chóng mặt và thiếu tỉnh táo nên được lưu ý khi xem xét khả năng thực hiện các công việc đòi hỏi óc phán đoán, các kỹ năng vận động và nhận thức của bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ THUỐC

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của eltrombopag đối với các thuốc khác

Thuốc ức chế HMG CoA reductase

Sử dụng eltrombopag làm tăng C_{max} của rosuvastatin trong huyết tương. Tương tác cũng có thể xảy ra với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác bao gồm atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin và simvastatin. Nên cân nhắc giảm liều statin và tiến hành theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi của statin khi dùng đồng thời với eltrombopag (xem Đặc tính dược động học).

Chất nền OATP1B1 và BCRP

Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời eltrombopag và OATP1B1 (ví dụ: methotrexat) và BCRP (ví dụ: topotecan và methotrexat) (xem *Đặc tính dược động học*).

Chất nền Cytochrom P450

Không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi sử dụng đồng thời eltrombopag và các cơ chất của CYP450 (xem *Đặc tính dược động học*).

Eltrombopag được chuyển hóa qua nhiều con đường bao gồm CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 và UGT1A3 (xem *Đặc tính dược động học*). Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng một enzym đơn độc ít có khả năng ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ eltrombopag trong huyết tương, trong khi các sản phẩm thuốc ức chế hoặc cảm ứng nhiều enzym có khả năng làm tăng nồng độ eltrombopag (ví dụ: fluvoxamin) hoặc giảm (ví dụ: rifampicin) nồng độ eltrombopag.

Thuốc ức chế protease HCV

Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời eltrombopag với telaprevir hoặc boceprevir.

Dùng đồng thời liều đơn eltrombopag 200 mg với telaprevir 750 mg sau 8 giờ không làm thay đổi nồng độ telaprevir trong huyết tương.

Dùng đồng thời liều đơn eltrombopag 200 mg với boceprevir 800 mg sau 8 giờ không làm thay đổi $AUC_{(0-\infty)}$ của boceprevir trong huyết tương, nhưng làm tăng C_{max} lên 20% và giảm C_{min} xuống 32%. Mối liên quan lâm sàng của việc giảm C_{min} chưa được thiết lập, nên tăng cường theo dõi lâm sàng và xét nghiệm để ức chế HCV.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với eltrombopag

Ciclosporin

Khi dùng đồng thời 200 mg eltrombopag và 600 mg ciclosporin (chất ức chế BCRP) đã làm giảm hàm lượng eltrombopag. Sử dụng đồng thời 200 mg ciclosporin làm giảm C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag lần lượt là 25% và 18%. Sử dụng đồng thời 600 mg ciclosporin làm giảm C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag lần lượt là 39% và 24%. Có thể điều chỉnh liều eltrombopag trong quá trình điều trị dựa trên số lượng tiểu cầu của bệnh nhân (xem *Liều dùng, cách dùng*). Số lượng tiểu cầu nên được theo dõi ít nhất hàng tuần trong 2 đến 3 tuần khi sử dụng kết hợp eltrombopag với ciclosporin. Có thể tăng liều eltrombopag dựa trên số lượng tiểu cầu.

Các cation đa hóa trị (chelation)

Eltrombopag tạo phức với các cation đa hóa trị như sắt, calci, magesi, nhôm, selen và kẽm. Sử dụng liều đơn eltrombopag 75 mg với thuốc kháng acid chứa cation đa hóa trị (1524 mg nhôm hydroxyd và 1425 mg magesi carbonat) làm giảm $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag trong huyết tương xuống 70% (90% CI: 64%, 76%) và C_{max} xuống 70% (90% CI: 62%, 76%). Eltrombopag nên được dùng trước ít nhất hai giờ hoặc sau bốn giờ so với thuốc kháng acid, sản phẩm từ sữa hoặc chất bổ sung khoáng chất có chứa cation đa hóa trị để tránh giảm đáng kể sự hấp thu eltrombopag do thải sắt (xem *Liều dùng, cách dùng* và *Đặc tính dược động học*).

Lopinavir/ritonavir

Dùng đồng thời eltrombopag với lopinavir/ritonavir có thể làm giảm nồng độ của eltrombopag. Một nghiên cứu trên 40 tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy việc sử dụng đồng thời liều đơn eltrombopag 100 mg với liều lặp lại lopinavir/ritonavir 400/100 mg hai lần mỗi ngày gây giảm 17% $AUC_{0-\infty}$ trong huyết tương của eltrombopag (90% CI: 6,6%, 26,6%). Do đó, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời eltrombopag với lopinavir/ritonavir. Nên theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu để đảm bảo có hướng xử lý liều eltrombopag thích hợp khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị lopinavir/ritonavir.

Thuốc điều trị ITP

Các thuốc điều trị ITP kết hợp với eltrombopag trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm corticosteroid, danazol và/hoặc azathioprin, immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IVIG) và anti-D immunoglobulin. Nên theo dõi số lượng tiểu cầu khi kết hợp eltrombopag với các thuốc khác để

điều trị ITP, phòng tránh số lượng tiểu cầu nằm ngoài phạm vi được khuyến khuyến cáo (xem *Liều dùng, cách dùng*).

Tương tác thức ăn

Dùng viên nén hoặc bột eltrombopag pha hỗn dịch uống với một bữa ăn giàu calci (ví dụ: bữa ăn bao gồm các sản phẩm từ sữa) làm giảm đáng kể $AUC_{0-\infty}$ và C_{max} của eltrombopag trong huyết tương. Ngược lại, sử dụng eltrombopag trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ so với bữa ăn giàu calci hoặc sử dụng với thức ăn ít calci [< 50 mg calci] không làm thay đổi nồng độ eltrombopag trong huyết tương ở mức độ đáng kể về mặt lâm sàng (xem *Liều dùng, cách dùng*).

Sử dụng liều đơn 50 mg eltrombopag dạng viên nén với bữa sáng tiêu chuẩn giàu calo, nhiều chất béo bao gồm các sản phẩm từ sữa làm giảm $AUC_{0-\infty}$ trung bình của eltrombopag trong huyết tương khoảng 59% và C_{max} trung bình khoảng 65%.

Sử dụng liều đơn 25 mg eltrombopag dạng bột pha hỗn dịch uống với một bữa ăn giàu calci, chất béo vừa phải và calo vừa phải làm giảm 75% $AUC_{0-\infty}$ trung bình của eltrombopag trong huyết tương và 79% C_{max} trung bình. Dùng liều đơn 25 mg eltrombopag bột pha hỗn dịch uống 2 giờ trước bữa ăn giàu calci sẽ giảm bớt tác động này ($AUC_{0-\infty}$ trung bình giảm 20% và C_{max} trung bình 14%).

Thức ăn chứa hàm lượng thấp calci (< 50 mg calci), bao gồm trái cây, giảm bông nạc, thịt bò và nước trái cây (không bổ sung calci, maggesi hoặc sắt), sữa đậu nành và ngũ cốc không bổ sung không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ eltrombopag trong huyết tương, bất kể lượng calo và hàm lượng chất béo (xem *Liều dùng, cách dùng* và *Tương tác, tương kỵ thuốc*).

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn của thuốc được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/10000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/100000$) và chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bệnh nhân ITP

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Viêm họng cấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên ¹
	Thường gặp	Viêm họng, cúm, herpes miệng, viêm phổi, viêm xoang, viêm amidan, nhiễm trùng đường hô hấp, viêm nước.
	Ít gặp	Nhiễm trùng da.
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Thường gặp	Thiếu máu, tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm huyết sắc tố, giảm số lượng bạch cầu.
	Ít gặp	Hồng cầu không đều, thiếu máu tan huyết, dòng tủy, tăng số lượng bạch cầu trung tính, hiện diện tế bào tủy, tăng số lượng tiểu cầu, tăng huyết sắc tố.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ kali huyết, chán ăn, tăng acid uric huyết.
	Ít gặp	Chán ăn, gút, hạ calci huyết.
Rối tâm thần	Thường gặp	Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.
	Ít gặp	Tình trạng vô cảm, thay đổi tâm trạng, chảy nước mắt.
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Dị cảm, giảm cảm giác, buồn ngủ, đau nửa đầu.
	Ít gặp	Run, rối loạn thăng bằng, rối loạn cảm giác, liệt nửa người, migraine có aura (thoáng báo), bệnh thần kinh ngoại vi, bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi, rối loạn ngôn ngữ, bệnh thần kinh nhiễm độc, đau đầu do mạch máu.
Rối loạn mắt	Thường gặp	Khô mắt, nhìn mờ, nhức mắt, giảm thị lực.
	Ít gặp	Đục thủy tinh thể, loạn thị, đục thủy tinh thể võ não, tăng chảy nước mắt, xuất huyết võng mạc, bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, suy giảm thị lực, kiểm tra thị lực bất thường, viêm bờ mi, viêm kết giác mạc khô.
Rối tai và mê đạo	Thường gặp	Đau tai, chóng mặt.
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhịp tim nhanh, nhồi máu cơ tim cấp tính, rối loạn tim mạch, tím tái, nhịp nhanh xoang, điện tâm đồ QT kéo dài.
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Huyết khối tĩnh mạch sâu, tụ máu, phát hỏa
	Ít gặp	Tắc mạch, viêm tắc tĩnh mạch nông, đỏ bừng mặt.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất thường gặp	Ho ¹
	Thường gặp	Đau họng ¹ , chảy nước mũi ¹
	Ít gặp	Thuyên tắc phổi, nhồi máu phổi, khó chịu ở mũi, phỏng rộp hầu họng, rối loạn xoang, hội chứng ngưng thở khi ngủ.
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn, tiêu chảy.
	Thường gặp	Loét miệng, đau răng ¹ , nôn mửa, đau bụng*, xuất huyết miệng, đầy hơi. *Rất phổ biến ở trẻ em ITP.
	Ít gặp	Khô miệng, mất nước, đau bụng, phân đổi màu, ngộ độc thực phẩm, đi tiêu thường xuyên, nôn ra máu, khó chịu ở miệng.
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Alanin aminotransferase tăng ² .

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
	Thường gặp	Tăng aspartat aminotransferase ² , tăng bilirubin máu, chức năng gan bất thường.
	Ít gặp	Ứ mật, tổn thương gan, viêm gan, tổn thương gan do thuốc.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi, ngứa toàn thân, chàm xuất huyết.
	Ít gặp	Mề đay, bệnh da liễu, mồ hôi lạnh, ban đỏ, hắc tố, rối loạn sắc tố, đổi màu da, tróc da.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau lưng.
	Thường gặp	Đau cơ, co thắt cơ, đau cơ xương, đau xương.
	Ít gặp	Yếu cơ.
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Protein niệu, creatinin máu tăng, bệnh vi mạch huyết khối với suy thận ³
	Ít gặp	Suy thận, bạch cầu niệu, viêm thận lupus, tiểu đêm, urê huyết tăng, tỷ lệ protein/creatinin nước tiểu tăng.
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú	Thường gặp	Rong kinh.
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ	Thường gặp	Sốt*, đau ngực, suy nhược *Rất phổ biến ở trẻ em ITP.
	Ít gặp	Cảm thấy nóng, xuất huyết chỗ đâm mạch, cảm thấy bần chồn, viêm vết thương, khó chịu, cảm giác có dị vật.
Xét nghiệm	Thường gặp	Phosphatase kiềm trong máu tăng.
	Ít gặp	Albumin huyết tăng, protein toàn phần tăng, albumin huyết giảm, pH nước tiểu tăng.
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật	Ít gặp	Cháy nắng.

¹ Các phản ứng bất lợi khác được quan sát thấy trong các nghiên cứu nhi khoa (từ 1 đến 17 tuổi).

² Tăng alanin aminotransferase và aspartat aminotransferase có thể xảy ra đồng thời mặc dù với tần suất thấp hơn.

³ Nhóm chỉ định với các chỉ định ưu tiên tổn thương thận cấp tính và suy thận.

Bệnh nhân HCV (kết hợp liệu pháp interferon kháng virus và ribavirin)

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm phế quản, viêm mũi họng, cúm, herpes miệng.
	Ít gặp	Viêm dạ dày ruột, viêm họng.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Thường gặp	U gan ác tính.
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Rất thường gặp	Thiếu máu.
	Thường gặp	Giảm lympho bào.
	Ít gặp	Thiếu máu tán huyết.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Giảm sự thèm ăn.
	Ít gặp	Tăng đường huyết, sụt cân bất thường.
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Trầm cảm, lo lắng, rối loạn giấc ngủ.
	Ít gặp	Trạng thái lú lẫn, kích động.
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Nhức đầu.
	Thường gặp	Chóng mặt, rối loạn chú ý, rối loạn vị giác, bệnh não gan, ngủ lịm, suy giảm trí nhớ, dị cảm.
Rối loạn mắt	Thường gặp	Đục thủy tinh thể, xuất tiết võng mạc, khô mắt, vàng mắt, xuất huyết võng mạc.
Rối tai và mê đạo	Thường gặp	Chóng mặt.
Rối loạn tim	Thường gặp	Đánh trống ngực.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất thường gặp	Ho.
	Thường gặp	Khó thở, đau họng, khó thở khi gắng sức, ho có đờm.
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn, tiêu chảy.
	Thường gặp	Nôn, báng bụng, đau bụng, đau bụng trên, khó tiêu, khô miệng, táo bón, chướng bụng, đau răng, viêm miệng, trào ngược dạ dày thực quản, trĩ, khó chịu vùng bụng, giãn tĩnh mạch thực quản.
	Ít gặp	Giãn tĩnh mạch thực quản xuất huyết, viêm dạ dày, viêm miệng có loét.
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng bilirubin máu, vàng da, tổn thương gan do thuốc.
	Ít gặp	Huyết khối tĩnh mạch cửa, suy gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Ngứa.
	Thường gặp	Phát ban, khô da, chàm, phát ban ngứa, ban đỏ, tăng tiết mồ hôi, ngứa toàn thân, rụng tóc.
	Ít gặp	Tổn thương da, đổi màu da, tăng sắc tố da, đồ mờ

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
		hồi ban đêm.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau cơ.
	Thường gặp	Đau khớp, co thắt cơ, đau lưng, đau tứ chi, đau cơ xương, đau xương.
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Bệnh vi mạch huyết khối với suy thận cấp ¹ , tiểu khó.
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ	Rất thường gặp	Sốt, mệt mỏi, bệnh giống cúm, suy nhược, ớn lạnh.
	Thường gặp	Khó chịu, đau, khó chịu, phản ứng tại chỗ tiêm, đau ngực không do tim, phù, phù ngoại biên.
	Ít gặp	Ngứa chỗ tiêm, phát ban chỗ tiêm, khó chịu ở ngực.
Xét nghiệm	Thường gặp	Bilirubin huyết tăng, giảm cân, giảm số lượng bạch cầu, giảm huyết sắc tố, giảm số lượng bạch cầu trung tính, tăng tỷ lệ bình thường hóa quốc tế, kéo dài thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần, tăng đường huyết, giảm albumin huyết.
	Ít gặp	Điện tâm đồ QT kéo dài.

¹ Nhóm chỉ định với các chỉ định ưu tiên thiếu niệu, suy thận và suy thận.

Bệnh nhân SAA

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thống tạo máu và bạch huyết	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính, nhồi máu lách.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Thừa sắt, chán ăn, hạ đường huyết, tăng cảm giác thèm ăn.
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Lo lắng, trầm cảm.
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Nhức đầu, chóng mặt.
	Thường gặp	Ngất.
Rối loạn mắt	Thường gặp	Khô mắt, đục thủy tinh thể, vàng da mắt, mờ mắt, suy giảm thị lực, đục thủy tinh thể.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất thường gặp	Ho, đau họng, sổ mũi.
	Thường gặp	Chảy máu cam.
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy, buồn nôn, chảy máu nước, đau bụng.
	Thường gặp	Niêm mạc miệng phồng rộp, đau miệng, nôn mửa, khó chịu ở bụng, táo bón, chướng bụng, khó nuốt, phân đổi màu, sưng lưỡi, rối loạn nhu động

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
		đường tiêu hóa, đầy hơi.
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Tăng transaminase.
	Thường gặp	Bilirubin huyết tăng, vàng da.
	Ít gặp	Tổn thương gan do thuốc* * Các trường hợp tổn thương gan do thuốc đã được báo cáo ở bệnh nhân ITP và HCV.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Ban xuất huyết, phát ban, ngứa, mề đay, tổn thương da, ban dát.
	Chưa rõ	Da đổi màu, tăng sắc tố da.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp, đau tứ chi, co thắt cơ.
	Thường gặp	Đau lưng, đau cơ, nhức xương.
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Sắc niệu.
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ	Rất thường gặp	Mệt mỏi, sốt, ớn lạnh.
	Thường gặp	Suy nhược, phù ngoại vi, khó chịu.
Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng creatin phosphokinase trong máu.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng nghi ngờ có hại của thuốc sau khi được lưu hành là rất quan trọng, điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/ rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế cần phải báo cáo bất kỳ phản ứng nghi ngờ có hại nào thông qua hệ thống của Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Trong trường hợp quá liều, số lượng tiểu cầu có thể tăng quá mức và dẫn đến biến chứng huyết khối/huyết khối tắc mạch. Nên cân nhắc uống chế phẩm có chứa cation kim loại như chế phẩm calci, nhôm hoặc magesi để tạo phức chelat với eltrombopag, từ đó, hạn chế hấp thu. Nên theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu. Điều trị bằng eltrombopag nên bắt đầu lại theo khuyến cáo về liều lượng và cách dùng (*xem Liều dùng, cách dùng*).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có một báo cáo về trường hợp quá liều khi bệnh nhân uống 5000 mg eltrombopag. Các phản ứng bất lợi được báo cáo bao gồm phát ban nhẹ, nhịp tim chậm thoáng qua, tăng ALT, AST và mệt mỏi. Men gan được đo từ ngày thứ 2 đến ngày 18 sau khi uống đạt đỉnh gấp 1,6 lần ULN trong AST, gấp 3,9 lần ULN trong ALT và gấp 2,4 lần ULN trong tổng số bilirubin, số lượng tiểu cầu là 672.000/ μ l vào ngày thứ 18 sau khi uống và số lượng tiểu cầu tối đa là 929.000/ μ l. Tất cả các triệu chứng đã được điều trị mà không để lại di chứng sau điều trị.

Cách xử trí

Eltrombopag liên kết cao với protein huyết tương và bài tiết qua thận không đáng kể, do đó, chạy thận nhân tạo không được coi là phương pháp hiệu quả để tăng cường đào thải eltrombopag.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: B02BX 05 - Thuốc chống xuất huyết, thuốc cầm máu toàn thân khác.

Cơ chế hoạt động

Thrombopoietin (TPO) là cytokin chính liên quan đến sự điều hòa việc sản xuất mẫu tiểu cầu (megakaryopoiesis) và sản xuất tiểu cầu, đồng thời là phối tử (ligand) nội sinh cho thụ thể TPO-R. Eltrombopag tương tác với vùng xuyên màng của TPO-R ở người và khởi phát truyền đạt tín hiệu tương tự nhưng không giống với các tăng tín hiệu của thrombopoietin nội sinh (TPO), tạo ra sự tăng sinh và biệt hóa từ các tế bào tiền thân của tủy xương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và sinh khả dụng

Eltrombopag được hấp thu với nồng độ đỉnh đạt được từ 2 đến 6 giờ sau khi uống. Sử dụng đồng thời eltrombopag với thuốc kháng acid và các sản phẩm khác có chứa cation đa hóa trị như sản phẩm từ sữa và sản phẩm bổ sung khoáng chất làm giảm đáng kể nồng độ eltrombopag (xem *Liều dùng, cách dùng*). Trong một nghiên cứu về sinh khả dụng tương đối ở người lớn, eltrombopag dạng bột pha hỗn dịch uống mang lại AUC_(0-∞) trong huyết tương cao hơn 22% so với dạng viên nén bao phim. Chưa thiết lập được sinh khả dụng đường uống tuyệt đối của eltrombopag ở người sau khi uống.

Dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu và các chất chuyển hóa được thải trừ qua phân, ước tính hấp thu qua đường uống của chất liên quan đến thuốc sau khi dùng liều đơn 75 mg dung dịch eltrombopag ít nhất là 52%.

Phân bố

Eltrombopag liên kết cao với protein huyết tương người (> 99,9%), chủ yếu là albumin. Eltrombopag là cơ chất cho BCRP, nhưng không phải là cơ chất cho P-glycoprotein hoặc OATP1B1.

Chuyển hóa

Eltrombopag chủ yếu được chuyển hóa thông qua quá trình phân cắt, oxy hóa và liên hợp với acid glucuronic, glutathion hoặc cystein. Trong một nghiên cứu đánh dấu phóng xạ ở người, eltrombopag chiếm khoảng 64% AUC_{0-∞} của carbon phóng xạ trong huyết tương. Lượng nhỏ các chất chuyển hóa do glucuronid hóa và oxy hóa cũng được phát hiện. Các nghiên cứu *in vitro* xác định CYP1A2 và CYP2C8 chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa oxy hóa của eltrombopag. Uridin diphosphoglucuronyl transferase UGT1A1 và UGT1A3 chịu trách nhiệm cho quá trình glucuronid hóa và vi khuẩn trong đường tiêu hóa dưới có thể có tác dụng đối với con đường phân cắt.

Thải trừ

Eltrombopag hấp thụ được chuyển hóa rộng rãi. Con đường thải trừ chính của eltrombopag là qua phân (59%) và 31% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Không phát hiện thấy chất gốc chưa biến đổi (eltrombopag) trong nước tiểu. Eltrombopag dạng không biến đổi bài tiết qua phân chiếm khoảng 20% liều dùng. Thời gian bán thải trong huyết tương của eltrombopag xấp xỉ 21 - 32 giờ.

Tương tác dược động học

Dựa vào một nghiên cứu trên người với eltrombopag được gán đồng vị phóng xạ, sự glucuronid hóa đóng vai trò nhỏ trong sự chuyển hóa của eltrombopag. Các nghiên cứu trên microsome của tế bào gan người xác nhận UGT1A1 và UGT1A3 là các enzyme chịu trách nhiệm glucuronid hóa eltrombopag. Eltrombopag là chất ức chế một số enzyme UGT *in vitro*, về mặt lâm sàng, không tiên đoán được trước các tương tác thuốc đáng kể liên quan đến sự glucuronid hóa do sự đóng góp hạn chế của từng enzyme UGT riêng lẻ trong sự glucuronid hóa eltrombopag và các thuốc dùng đồng thời có khả năng tương tác.

Khoảng 21% liều eltrombopag được chuyển hóa bằng cách oxy hóa. Các nghiên cứu trên microsome gan người đã xác định CYP1A2 và CYP2C8 là các enzym có vai trò oxy hóa

eltrombopag. Eltrombopag không ức chế hoặc gây cảm ứng enzym CYP dựa trên dữ liệu *in vitro* và *in vivo* (xem *Tương tác, tương kỵ thuốc*).

Các nghiên cứu *in vitro* chứng minh rằng eltrombopag là chất ức chế chất vận chuyển OATP1B1 và chất ức chế chất vận chuyển BCRP. Eltrombopag làm tăng mức độ tiếp xúc của rosuvastatin với cơ chất OATP1B1 và BCRP trong một nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng (xem phần 4.5). Trong các nghiên cứu lâm sàng với eltrombopag, khuyến cáo giảm 50% liều statin.

Eltrombopag tạo phức chelat với các cation đa hóa trị như sắt, calci, maggesi, nhôm, selen và kẽm (xem *Liều dùng, cách dùng và Tương tác, tương kỵ thuốc*).

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng eltrombopag không phải là cơ chất cho polypeptit vận chuyển anion hữu cơ, OATP1B1, nhưng là chất ức chế chất vận chuyển này (giá trị IC_{50} là $2,7 \mu M$ [$1,2 \mu g/ml$]). Các nghiên cứu *in vitro* cũng chứng minh rằng eltrombopag là cơ chất và chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP) (giá trị IC_{50} là $2,7 \mu M$ [$1,2 \mu g/ml$]).

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của eltrombopag đã được nghiên cứu sau khi dùng ELBOPAGIN cho bệnh nhân người lớn bị suy thận. Sau khi dùng liều đơn 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag giảm 32% (90% CI: -63%, +26%) ở bệnh nhân suy thận nhẹ, giảm 36% (90% CI: -66%, +19%) ở bệnh nhân suy thận trung bình, và giảm 60% (90% CI: -18%, -80%) ở bệnh nhân suy thận nặng so với người tình nguyện khỏe mạnh. Có sự trùng lặp và biến thiên đáng kể về nồng độ giữa bệnh nhân suy thận và người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ eltrombopag (có hoạt tính) không liên kết và thuốc liên kết với protein chưa được xác định. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nên sử dụng eltrombopag một cách thận trọng và theo dõi chặt chẽ bằng xét nghiệm creatinin huyết thanh và/hoặc phân tích nước tiểu (xem *Liều dùng, cách dùng*). Hiệu quả và độ an toàn của eltrombopag chưa được thiết lập ở những bệnh nhân bị suy thận và suy gan từ trung bình đến nặng.

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của eltrombopag đã được nghiên cứu sau khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân trưởng thành bị suy gan. Sau khi dùng liều đơn 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag tăng khoảng 41% ở bệnh nhân suy gan nhẹ và cao hơn 80% đến 93% ở bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng so với người tình nguyện khỏe mạnh. Có sự trùng lặp và biến thiên đáng kể về nồng độ giữa các đối tượng suy gan và người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ eltrombopag (có hoạt tính) không liên kết và thuốc liên kết cao với protein chưa được xác định.

Ảnh hưởng của suy gan đối trên dược động học của eltrombopag sau khi dùng lặp lại được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể ở 28 người lớn khỏe mạnh và 714 bệnh nhân suy gan (673 bệnh nhân HCV và 41 bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính do nguyên nhân khác). Trong số 714 bệnh nhân, 642 người bị suy gan nhẹ, 67 người bị suy gan trung bình và 2 người bị suy gan nặng. So với người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân suy gan nhẹ có giá trị $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 111% (95% CI: 45% đến 283%) và bệnh nhân suy gan trung bình có giá trị $AUC_{0-\infty}$ trong huyết tương của eltrombopag cao hơn, khoảng 183% (95% CI: 90% đến 459%).

Do đó, không nên sử dụng eltrombopag ở bệnh nhân suy gan ITP (điểm Child-Pugh ≥ 5) trừ khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cửa đã biết (xem phần 4.2 và 4.4). Đối với bệnh nhân HCV, bắt đầu dùng eltrombopag với liều 25 mg một lần mỗi ngày (xem *Liều dùng, cách dùng*).

Chủng tộc

Ảnh hưởng của chủng tộc Đông Á đối với dược động học của eltrombopag được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể trên 111 người trưởng thành khỏe mạnh (31 người Đông Á) và 88 bệnh nhân mắc ITP (18 người Đông Á). Dựa trên ước tính từ phân tích dược động học quần thể, bệnh nhân ITP người Đông Á có giá trị $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag huyết

tương cao hơn khoảng 49% so với bệnh nhân không phải người Đông Á; chủ yếu là người da trắng (*xem Liều dùng, cách dùng*).

Ảnh hưởng của chủng tộc Đông Á/Đông Nam Á đối với dược động học của eltrombopag được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể trên 635 bệnh nhân HCV (145 người Đông Á và 69 người Đông Nam Á). Dựa trên ước tính từ phân tích dược động học quần thể, bệnh nhân Đông Á/Đông Nam Á có giá trị $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 55% so với bệnh nhân thuộc các chủng tộc khác chủ yếu là người da trắng (*xem Liều dùng, cách dùng*).

Giới tính

Ảnh hưởng của giới tính đối với dược động học của eltrombopag được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể trên 111 người trưởng thành khỏe mạnh (14 nữ) và 88 bệnh nhân mắc ITP (57 nữ). Dựa trên các ước tính từ phân tích dược động học quần thể, bệnh nhân ITP nữ có $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 23% so với bệnh nhân nam (khi chưa có điều chỉnh sự khác biệt về trọng lượng cơ thể).

Ảnh hưởng của giới tính đối với dược động học của eltrombopag được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể trên 635 bệnh nhân bị HCV (260 nữ). Dựa trên ước tính của mô hình, bệnh nhân nữ HCV có $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 41% so với bệnh nhân nam.

Bệnh nhân trẻ em (1 đến 17 tuổi)

Dược động học của eltrombopag đã được đánh giá trên bệnh nhi ITP dùng liều một lần mỗi ngày. Độ thanh thải biểu kiến của eltrombopag trong huyết tương sau khi uống (CL/F) tăng khi trọng lượng cơ thể tăng. Ảnh hưởng của chủng tộc và giới tính đối với CL/F ước tính của eltrombopag trong huyết tương là tương đồng giữa bệnh nhi và bệnh nhân trưởng thành. Bệnh nhi ITP ở Đông Á/Đông Nam Á có giá trị $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 43% so với bệnh nhân không phải người châu Á. Bệnh nhi nữ mắc ITP có giá trị $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 25% so với bệnh nhi nam. Các thông số dược động học của eltrombopag ở bệnh nhi mắc ITP được trình bày trong **Bảng 4**.

Bảng 4: Các thông số dược động học của eltrombopag trong huyết tương ở trạng thái ổn định trung bình hình học (95% CI) ở bệnh nhi mắc ITP (chế độ dùng thuốc 50 mg một lần mỗi ngày).

Tuổi	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (µg.hr/ml)
12 đến 17 tuổi (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 đến 11 tuổi (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 đến 5 tuổi (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- + Vi bấm Alu – Alu. Hộp 1 vi × 10 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- + Vi bấm Alu – Alu. Hộp 3 vi × 10 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- + Vi bấm Alu – Alu. Hộp 1 vi × 14 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- + Vi bấm Alu – Alu. Hộp 2 vi × 14 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- + Chai HDPE. Hộp 1 chai x 30 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- + Chai HDPE. Hộp 1 chai x 60 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- + Chai HDPE. Hộp 1 chai x 120 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

Địa chỉ: Lô CN4-6.2 KCN Thạch Thất – Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất,
Tp. Hà Nội

Điện thoại : 024 3559 6583

Hà Nội, ngày 15 tháng 06 năm 2023

TỔNG GIÁM ĐỐC



ĐẠO ĐÌNH BẰNG

