https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 2500228415 - C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC
TP. VĨNH YÊN - T. VĨNH PHÚC

Rx

ELTROVIN 25

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Eltrombopag (*dưới dạng* Eltrombopag olamin) ..... 25 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, manitol, povidon, natri starch glycolat, natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, colloidal silicon dioxid, hydroxypropyl methylcellulose E15, polyethylen glycol 6000, titan dioxid, talc..... vừa đủ 1 viên.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim, hình trụ, màu trắng, thành và cạnh viên lành lặn.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

4. Chỉ định:

Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (vô căn) (immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura – ITP) mạn tính ở bệnh nhân người lớn kháng trị với các điều trị khác (ví dụ corticosteroid, globulin miễn dịch).

5. Liều dùng – cách dùng:

Cách dùng:

- Dùng đường uống.
- Nên uống Eltrovin 25 ít nhất 4 giờ trước hoặc sau khi uống các sản phẩm khác như thuốc kháng acid, sản phẩm từ sữa, hoặc các chất khoáng bổ sung có chứa cation đa hóa trị (ví dụ nhôm, calci, sắt, magnesi, selen và kẽm) (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc; Đặc tính dược động học*).
- Eltrovin 25 có thể dùng cùng với thức ăn có chứa ít calci (< 50 mg) hoặc tốt hơn là không chứa calci (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc; Đặc tính dược động học*).
- Không có yêu cầu xử lý đặc biệt sau khi dùng thuốc.

Liều dùng:

Chế độ liều của Eltrovin 25 phải tính riêng cho từng cá thể dựa trên số lượng tiểu cầu của bệnh nhân. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả để duy trì số lượng tiểu cầu theo chỉ định trên lâm sàng. Ở hầu hết các bệnh nhân, sự tăng số lượng tiểu cầu có thể đo được sau 1 – 2 tuần (xem *Các nghiên cứu lâm sàng*).

Người lớn

Liều Eltrovin 25 khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg (2 viên Eltrovin 25) một lần mỗi ngày.

Theo dõi và điều chỉnh liều

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 2500228... CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC TP. VĨNH YÊN - T. VĨNH PHÚC

Sau liều Eltrovin 25 khởi đầu, chỉnh liều để đạt được và duy trì số lượng tiểu cầu ≥ 50.000/µl cần thiết để giảm nguy cơ chảy máu. Không dùng quá liều 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 với Eltrovin 25 và chỉnh liều Eltrovin 25 dựa trên số lượng tiểu cầu như trong Bảng 1. Trong suốt quá trình điều trị với Eltrovin 25, 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 (≥ 50.000/µl 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.

- Nên sử dụng chế độ liều thấp nhất có hiệu quả để duy trì số lượng tiểu cầu theo chỉ định trên lâm sàng.

Bảng 1 Chỉnh liều Eltrovin 25

Số lượng tiểu cầu	**Chỉnh liều hoặc đáp ứng**
< 50.000/µl sau ít nhất 2 tuần	Tăng 25 mg liều hàng ngày lên tối đa 75 mg/ngày
≥ 200.000/µl đến ≤ 400.000/µl	Giảm 25 mg liều hàng ngày. Đợi 2 tuần để đánh giá hiệu quả của liều này và bất kỳ sự chỉnh liều nào tiếp theo.
> 400.000/µl	Ngừng dùng Eltrovin 25; tăng tần suất kiểm tra tiểu cầu lên 2 lần/tuần. Khi số lượng tiểu cầu < 150.000/µl, bắt đầu điều trị lại với liều hàng ngày thấp hơn.

- Sau bất kỳ sự điều chỉnh liều Eltrovin 25 nào, nên theo dõi số lượng tiểu cầu ít nhất hàng tuần trong 2 đến 3 tuần. Đợi ít nhất 2 tuần để xem hiệu quả của bất kỳ sự chỉnh liều nào trên đáp ứng tiểu cầu của bệnh nhân trước khi xem xét việc chỉnh liều thêm. Ở bệnh nhân xơ gan (tức suy gan), đợi 3 tuần trước khi tăng liều (xem *Các nhóm đối tượng bệnh nhân, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Điều chỉnh liều tiêu chuẩn, giảm hoặc tăng, là 25 mg một lần mỗi ngày. Tuy nhiên, ở một số ít bệnh nhân, có thể cần phối hợp các viên thuốc có hàm lượng khác nhau vào các ngày khác nhau.

Ngừng thuốc

Nên ngừng điều trị với Eltrovin 25 nếu số lượng tiểu cầu không tăng đến mức đủ để tránh chảy máu nghiêm trọng trên lâm sàng sau 4 tuần điều trị với eltrombopag ở liều 75 mg một lần hàng ngày.

Các nhóm đối tượng bệnh nhân

Người cao tuổi

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

Suy gan

https://trungtamthuoc.com/

Nên thận trọng và theo dõi chặt chẽ khi sử dụng Eltrovin 25 cho bệnh nhân xơ gan (điểm Child Pugh ≥ 5) (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Nếu cần sử dụng Eltrovin 25 cho bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP) bị suy gan, bắt đầu điều trị Eltrovin 25 ở liều 25 mg một lần hàng ngày (xem *Đặc tính dược động học - Các nhóm đối tượng bệnh nhân đặc biệt*).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của eltrombopag trên trẻ em vẫn chưa được xác lập.

Bệnh nhân Đông Á

Đối với bệnh nhân Đông Á (như Trung Quốc, Nhật Bản, Đài Loan hoặc Hàn Quốc) bao gồm cả những bệnh nhân bị suy gan, có thể cân nhắc giảm liều khởi đầu Eltrovin 25 xuống còn 25 mg một lần hàng ngày (xem *Đặc tính dược động học*). Nên tiếp tục theo dõi số lượng tiểu cầu của bệnh nhân và tuân theo tiêu chí để chỉnh liều thêm.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Hiệu quả và tính an toàn của eltrombopag chưa được xác lập để sử dụng cho các tình trạng giảm tiểu cầu khác kể cả giảm tiểu cầu do hóa trị và hội chứng loạn sản tủy (MDS).

Theo dõi chức năng gan:

- Sử dụng eltrombopag có thể gây các bất thường về xét nghiệm gan mật. Trong các thử nghiệm lâm sàng với eltrombopag, đã quan sát thấy có tăng alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST) và bilirubin gián tiếp trong huyết thanh (xem *Tác dụng không mong muốn*).
- Sự tăng này hầu hết là nhẹ (Mức độ 1-2), hồi phục được và không kèm theo các triệu chứng đáng kể trên lâm sàng có thể cho thấy suy chức năng gan. Trong hai nghiên cứu có đối chứng với giả dược, các biến cố bất lợi tăng ALT đã được báo cáo ở 5,7% bệnh nhân điều trị với eltrombopag và 4,0% bệnh nhân điều trị với giả dược.
- Đo ALT, AST và bilirubin huyết thanh trước khi bắt đầu eltrombopag, mỗi 2 tuần trong giai đoạn chỉnh liều và hàng tháng sau khi chọn được liều ổn định. Đánh giá các xét nghiệm huyết thanh bất thường của gan bằng cách xét nghiệm lặp lại trong vòng 3 đến 5 ngày. Nếu xác nhận có bất thường, thì theo dõi các xét nghiệm huyết thanh của gan cho đến khi các bất thường được giải quyết, ổn định, hoặc trở lại mức ban đầu. Ngừng dùng eltrombopag nếu mức ALT tăng (≥ 3 lần giới hạn bình thường trên (ULN)) và:
  + Có tiến triển, hoặc
  + Dai dẳng ≥ 4 tuần, hoặc
  + 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. Sử dụng liều eltrombopag khởi đầu thấp hơn khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân xơ gan (suy gan) (xem *Liều dùng - cách dùng*).

Biến chứng Huyết khối/ Huyết khối tắc mạch:

- Biến cố huyết khối tắc mạch (TEE) có thể xảy ra ở bệnh nhân ITP. Theo lý thuyết, số lượng tiểu cầu trên khoảng bình thường cho thấy có nguy cơ bị biến chứng huyết khối/huyết khối

https://trungtamthuoc.com/

tắc mạch. Trong các thử nghiệm lâm sàng của eltrombopag, đã quan sát thấy các biến cố huyết khối tắc mạch ở số lượng tiểu cầu thấp và bình thường. Trong các nghiên cứu ITP, đã quan sát thấy có 21 biến cố huyết khối/huyết khối tắc mạch ở 17 trong số 446 bệnh nhân (3,8%). Các biến cố huyết khối tắc mạch bao gồm: Thuyên tắc mạch bao gồm cả thuyên tắc mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, nhồi máu cơ tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, và nghi ngờ PRIND (khiếm khuyết thần kinh do thiếu máu cục bộ có hồi phục và kéo dài).

- Thận trọng khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân đã biết có các yếu tố nguy cơ huyết khối thuyên tắc mạch (ví dụ, Yếu tố V Leiden, thiếu hụt yếu tố ATIII, hội chứng kháng phospholipid). Nên theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu và cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị với eltrombopag nếu số lượng tiểu cầu vượt quá mức mục tiêu (xem *Liều dùng – cách dùng*).
- Trong một nghiên cứu có đối chứng ở bệnh nhân giảm tiểu cầu mắc bệnh gan mạn tính (n = 288, nhóm đối tượng nghiên cứu về tính an toàn) trải qua các thủ thuật xâm lấn theo chương trình, nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cửa tăng ở bệnh nhân được điều trị với 75 mg eltrombopag một lần hàng ngày trong 14 ngày. 6 trong số 143 (4%) bệnh nhân người lớn mắc bệnh gan mạn tính dùng eltrombopag đã bị biến cố huyết khối thuyên tắc mạch (tất cả trong hệ thống tĩnh mạch cửa) và 2 trong số 145 (1%) đối tượng trong nhóm giả dược bị biến cố huyết khối thuyên tắc mạch (1 đối tượng bị tắc hệ thống tĩnh mạch cửa và 1 đối tượng bị nhồi máu cơ tim). 5 đối tượng được điều trị với eltrombopag bị huyết khối thuyên tắc mạch đã bị biến cố này trong 14 ngày sau khi kết thúc liều dùng eltrombopag và số lượng tiểu cầu trên 200.000 µl.

Chảy máu sau khi ngừng dùng eltrombopag: Sau khi ngừng dùng eltrombopag, phần lớn bệnh nhân số lượng tiểu cầu trở về mức ban đầu trong vòng 2 tuần (xem *Các nghiên cứu lâm sàng*), mà việc này làm tăng nguy cơ chảy máu và trong một số trường hợp có thể dẫn đến chảy máu. Phải theo dõi số lượng tiểu cầu hàng tuần trong 4 tuần sau khi ngừng dùng eltrombopag.

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

- Chất chủ vận thụ thể thrombopoietin (TPO), bao gồm cả eltrombopag, có thể tăng nguy cơ phát triển hoặc tiến triển sợi reticulin trong tủy xương.
- Trước khi bắt đầu dùng eltrombopag, kiểm tra kỹ phết máu ngoại vi để xác định mức độ ban đầu của các bất thường hình thái học tế bào. Sau khi xác định liều ổn định eltrombopag, mỗi tháng cần xét nghiệm công thức máu toàn phần (CBC) và số lượng từng loại bạch cầu (WBC). Nếu quan sát thấy tế bào chưa trưởng thành hoặc loạn sản, kiểm tra phết máu ngoại vi đối với các bất thường hình thái học mới hoặc xấu đi (ví dụ, hồng cầu hình giọt nước mắt và có nhân, bạch cầu chưa trưởng thành) hoặc giảm số lượng tế bào máu. Nếu bệnh nhân có những bất thường hình thái học mới hoặc xấu đi hoặc giảm số lượng tế bào máu, ngừng điều trị bằng eltrombopag và xem xét việc sinh thiết tủy xương, bao gồm cả nhuộm để tìm xơ hóa.

Bệnh ác tính và sự tiến triển của bệnh ác tính: Có 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). Qua các nghiên cứu lâm sàng về ITP (n = 493), không cho thấy có

https://trungtamthuoc.com/

sự khác biệt về tỉ lệ mắc mới các bệnh ác tính hoặc bệnh máu ác tính giữa nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả dược và eltrombopag. Điều này cũng nhất quán với thông tin thu được từ nghiên cứu tiền lâm sàng, mà trong các nghiên cứu này không thấy bằng chứng tăng sinh tế bào ác tính khi tiếp xúc với eltrombopag với các dòng tế bào MDS, nhiều dòng tế bào bệnh bạch cầu và các dòng tế bào bướu đặc (đại tràng, tuyến tiền liệt, buồng trứng và phổi).

Đục thủy tinh thể: Trong các nghiên cứu độc tính của eltrombopag ở loài gặm nhấm đã quan sát thấy tình trạng đục thủy tinh thể. Mối liên quan lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa được biết. Khuyến cáo nên kiểm tra thường quy tình trạng đục thủy tinh thể cho bệnh nhân.

Cảnh báo tá dược: Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

- Eltrombopag không gây quái thai khi nghiên cứu trên chuột cống và thỏ mang thai nhưng gây ra tỉ lệ mắc thấp chứng xương sườn cổ (biến dạng phôi thai) và giảm trọng lượng thai ở liều gây độc cho mẹ (xem *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).
- Không có các nghiên cứu có đối chứng tốt và đầy đủ của eltrombopag trên phụ nữ có thai. Ảnh hưởng của eltrombopag trên thai người chưa được biết. Chỉ nên dùng eltrombopag trong thời kì mang thai nếu lợi ích mang lại vượt trội nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Vẫn chưa biết liệu eltrombopag có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không nên dùng eltrombopag cho các bà mẹ đang cho con bú trừ khi lợi ích mang lại vượt trội nguy cơ có thể xảy ra đối với nhũ nhi.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của eltrombopag lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Dược lý học của eltrombopag không dự báo trước ảnh hưởng bất lợi lên các hoạt động như thế. Cần chú ý ghi nhớ tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ tác dụng không mong muốn của eltrombopag 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.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

Rosuvastatin: Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy eltrombopag không phải là cơ chất cho polypeptid vận chuyển anion hữu cơ, OATP1B1, nhưng là một chất ức chế chất vận chuyển này. Các nghiên cứu *in vitro* cũng cho thấy eltrombopag là cơ chất và chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP = breast cancer resistance protein). Khi dùng đồng thời eltrombopag và rosuvastatin trong một nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng (xem *Đặc tính dược động học*), đã có sự tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương. Khi dùng đồng thời với eltrombopag, nên xem xét giảm liều rosuvastatin và cần có sự theo dõi chặt chẽ. Trong các nghiên cứu lâm sàng với eltrombopag, khuyến cáo giảm 50% liều rosuvastatin khi dùng đồng thời rosuvastatin và eltrombopag. Nên thận trọng khi dùng đồng thời eltrombopag với các cơ chất OATP1B1 và BCRP khác.

https://trungtamthuoc.com/

Các cation đa hóa trị (sự tạo phức): Eltrombopag tạo phức với các cation đa hóa trị như nhôm, calci, sắt, magnesi, selen và kẽm (xem *Đặc tính dược động học*). Nên dùng các thuốc kháng acid, các sản phẩm từ sữa và các sản phẩm khác có chứa cation đa hóa trị như các sản phẩm bổ sung khoáng chất cách thời gian dùng eltrombopag ít nhất 4 giờ để tránh sự giảm đáng kể hấp thu eltrombopag (xem *Liều dùng - cách dùng*).

Tương tác với thức ăn: Dùng đơn liều 50 mg eltrombopag với bữa sáng tiêu chuẩn giàu chất béo, giàu năng lượng bao gồm các sản phẩm từ sữa sẽ làm giảm $AUC_{0-\infty}$ eltrombopag huyết tương khoảng 59% (90% CI: 54%, 64%) và C_{max} khoảng 65% (90% CI: 59%, 70%). Thức ăn chứa hàm lượng thấp calci [< 50 mg calci] bao gồm nước hoa quả, thịt nạc, thịt bò và nước hoa quả không pha thêm (không thêm calci, magnesi, sắt), sữa đậu nành không pha thêm, và ngũ cốc không pha thêm không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ eltrombopag huyết tương, bất kể hàm lượng calo và chất béo thế nào (xem *Liều dùng - cách dùng*).

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

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

Thuốc điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP): Các thuốc sử dụng trong điều trị ITP kết hợp với eltrombopag trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm corticosteroid, danazol và/hoặc azathioprin, globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIG) và globulin miễn dịch kháng kháng nguyên D (anti-D immunoglobulin). Cần theo dõi số lượng tiểu cầu khi kết hợp eltrombopag với các thuốc khác điều trị ITP để tránh số lượng tiểu cầu nằm ngoài phạm vi được khuyến cáo.

Tương kỵ:

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

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

- Tính an toàn và hiệu quả của eltrombopag được chứng minh trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (TRA102537 RAISE và TRA100773B) ở người lớn bị xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn mạn tính đã được điều trị trước đó. Trong nghiên cứu RAISE, 197 đối tượng được chia ngẫu nhiên 2:1, eltrombopag (n = 135) và giả dược (n = 62). Các đối tượng dùng thuốc nghiên cứu đến 6 tháng. Trong nghiên cứu TRA100773B,

https://trungtamthuoc.com/

- 114 đối tượng được chia ngẫu nhiên và được điều trị đến 42 ngày với hoặc giả dược (n = 38) hoặc eltrombopag (n = 76).
- Hầu hết các phản ứng không mong muốn liên quan đến eltrombopag là nhẹ đến trung bình, xuất hiện sớm và hiếm khi hạn chế việc điều trị.
- Bảng tóm tắt các phản ứng có hại: được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/1000 < ADR < 1/10000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000).

Các tác dụng không mong muốn xác định được ở các đối tượng điều trị bằng eltrombopag được thể hiện bên dưới:

Phân loại theo hệ cơ quan	*Rất thường gặp*	*Thường gặp*
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Viêm họng, nhiễm khuẩn đường niệu
Rối loạn hệ tiêu hóa	Buồn nôn, tiêu chảy	Khô miệng, nôn
Rối loạn gan mật		Tăng aspartat aminotransferase, tăng alanin aminotransferase
Rối loạn da và mô dưới da		Rụng tóc, phát ban
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng, đau cơ xương vùng ngực, đau cơ xương, chứng đau cơ

Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc

Hiện chưa có dữ liệu sau lưu hành thuốc.

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

12. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng và dấu hiệu

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có một báo cáo quá liều trong đó đối tượng uống 5000 mg eltrombopag. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo bao gồm phát ban nhẹ, nhịp tim chậm thoáng qua, mệt mỏi và tăng transaminase. Các men gan đo từ ngày 2 và 18 sau khi dùng thuốc đạt nồng độ đỉnh ở 1,6 lần ULN với AST, 3,9 lần ULN với ALT, và 2,4 lần ULN với bilirubin toàn phần. Số lượng tiểu cầu là 672.000/µl ở ngày 18 sau khi dùng thuốc và số lượng tiểu cầu tối đa là 929.000/µl. Tất cả các biến cố đều được giải quyết mà không có di chứng sau khi điều trị.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, số lượng tiểu cầu có thể tăng quá mức và gây các biến chứng huyết khối/huyết khối thuyên tắc mạch. Trong trường hợp quá liều, cân nhắc uống chế phẩm có chứa cation kim loại, như calci, nhôm hoặc các chế phẩm magnesi để tạo phức với eltrombopag và do đó hạn chế hấp thu. Theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu. Khởi đầu điều trị lại với eltrombopag theo khuyến cáo liều dùng và cách dùng (xem *Liều dùng - cách dùng*).

Do eltrombopag bài tiết không đáng kể qua thận và gắn kết nhiều với protein huyết tương, thẩm tách máu/lọc thận khó có thể đem lại hiệu quả trong việc tăng thải trừ eltrombopag.

13. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: B02BX05.

https://trungtamthuoc.com/

Nhóm dược lý: Thuốc chống xuất huyết, cầm máu toàn thân.

Cơ chế tác dụng

Thrombopoietin (TPO) là cytokin chính liên quan đến sự điều hòa việc sản xuất mẫu tiểu cầu (megakaryopoiesis) và sản xuất tiểu cầu, và là phối tử (ligand) nội sinh cho thụ thể thrombopoietin (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 hệt với sự truyền đạt tín hiệu của thrombopoietin nội sinh (TPO), mà điều này kích thích sự tăng sinh và biệt hóa của các mẫu tiểu cầu (megakaryocyte) từ các tế bào tiền thân của tủy xương.

Tác dụng dược lực học

Eltrombopag khác với TPO về tác dụng trên sự kết tập tiểu cầu. Không giống như TPO, điều trị tiểu cầu người bình thường bằng eltrombopag không làm tăng sự kết tập gây ra bởi adenosine diphospate (ADP) hoặc gây ra biểu hiện P-selectin. Eltrombopag không đối kháng với sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP hay collagen.

14. Đặc tính dược động học:

Các thông số dược động học của eltrombopag sau khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân ITP được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Trung bình nhân (95% CI) các thông số dược động học của eltrombopag huyết tương giai đoạn ổn định ở người lớn xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn

Chế độ liều của eltrombopag	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.giờ/ml)
50 mg một lần hàng ngày (n = 34)	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88; 134)
75 mg một lần hàng ngày (n = 26)	12,7 (11,0; 14,5)	168 (143; 193)

Hấp thu và sinh khả dụng

Eltrombopag được hấp thu với nồng độ đỉnh đạt được 2 đến 6 giờ sau khi uống. Dùng eltrombopag đồng thời với thuốc kháng acid và các sản phẩm khác có chứa các 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*; *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Chưa xác lập được sinh khả dụng tuyệt đối của eltrombopag trên 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 đường uống của các chất liên quan đến thuốc sau khi dùng liều đơn 75 mg dung dịch eltrombopag ít nhất là 52%.

Phân bố

Eltrombopag gắn kết cao với protein huyết tương người (> 99,9%). Eltrombopag là cơ chất cho BCRP, nhưng không là cơ chất cho P-glycoprotein hay OATP1B1.

Chuyển hóa

Eltrombopag được chuyển hóa chủ yếu qua sự phân cắt, oxy hóa và liên hợp với acid glucuronic, glutathion, hoặc cystein. Trong nghiên cứu gắn đồng vị phóng xạ ở người, eltrombopag chiếm khoảng 64% $AUC_{0-\infty}$ của carbon phóng xạ trong huyết tương. Các chất chuyển hóa chiếm số lượng nhỏ, mỗi chất chiếm < 10% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương, sinh ra do sự glucuronid hóa và oxy hóa cũng được phát hiện. Dựa trên nghiên cứu eltrombopag gắn đồng vị phóng xạ ở người, ước tính khoảng 20% liều được chuyển hóa bằng cách oxy hóa. Các nghiên cứu *in vitro* xác định CYP1A2 và CYP2C8 là các isoenzym chịu trách nhiệm chuyển hóa oxy

https://trungtamthuoc.com/

hóa, uridin diphosphoglucuronyl transferase UGT1A1 và UGT1A3 là các isozym chịu trách nhiệm glucuronid hóa, và vi khuẩn trong đường tiêu hóa dưới có thể có tác dụng đối với con đường phân cắt.

Thải trừ

Lượng eltrombopag hấp thu 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.

Các tương tác dược động học

- Dựa vào một nghiên cứu trên người với eltrombopag được gắn đồng vị phóng xạ, sự glucuronid hóa đóng vai trò nhỏ trong sự chuyển hóa của eltrombopag. Các nghiên cứu trên microsom của tế bào gan người xác nhận UGT1A1 và UGT1A3 là các enzym 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 enzym UGT riêng lẻ trong sự glucuronid hóa eltrombopag và các thuốc dùng đồng thời có khả năng tương tác.
- Dựa vào nghiên cứu trên người với eltrombopag được gắn đồng vị phóng xạ, khoảng 21% liều eltrombopag có thể được chuyển hóa bằng cách oxy hóa. Các nghiên cứu trên microsom tế bào gan người xác định được CYP1A2 và CYP2C8 là các enzym có vai trò oxy hóa eltrombopag. Trong các nghiên cứu sử dụng microsom tế bào gan người, eltrombopag (lên tới 100 µM) không cho thấy tác dụng ức chế *in vitro* nhóm enzym CYP450 như 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 và 4A9/11 và là chất ức chế CYP2C8 và CYP2C9 được đo khi sử dụng paclitaxel và diclofenac làm các cơ chất thăm dò, với IC_{50} tương ứng là 24,8 µM (11 µg/ml) và 20,2 µM (8,9 µg/ml). Dùng eltrombopag 75 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày cho 24 nam giới khỏe mạnh không gây ức chế hoặc gây ra chuyển hóa các cơ chất thăm dò đối với 1A2 (caffeine), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) hay 3A4 (midazolam) ở người. Không có tương tác đáng kể trên lâm sàng được dự báo khi dùng đồng thời eltrombopag với các cơ chất, các chất cảm ứng hay ức chế CYP450.
- Các nghiên cứu *in vitro* chứng minh rằng eltrombopag là chất ức chế chất vận chuyển OATP1B1, với giá trị IC_{50} là 2,7 µM (1,2 µg/ml) và là chất ức chế chất vận chuyển BCRP với giá trị IC_{50} là 2,7 µM (1,2 µg/ml). Dùng eltrombopag 75 mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày với liều đơn 10 mg rosuvastatin là cơ chất của OATP1B1 và BCRP cho 39 đối tượng người lớn khỏe mạnh làm tăng rosuvastatin huyết tương C_{max} 103% (90% CI: 82%, 126%) và $AUC_{0-\infty}$ 55% (90 % CI: 42%, 69%) (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
- Dùng liều đơn eltrombopag 75 mg với các thuốc kháng acid chứa cation đa hóa trị (1524 mg nhôm hydroxid và 1425 mg magnesi carbonat) làm giảm $AUC_{0-\infty}$ eltrombopag huyết tương khoảng 70% (90% CI: 64%, 76%) và C_{max} khoảng 70% (90% CI: 62%, 76%) (xem *Liều dùng - cách dùng; Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
- Dùng liều đơn eltrombopag 50 mg với bữa sáng tiêu chuẩn giàu chất béo và giàu năng lượng bao gồm các sản phẩm từ sữa làm giảm $AUC_{0-\infty}$ eltrombopag huyết tương khoảng 59% (90%

https://trungtamthuoc.com/

CI: 54%, 64%) và C_{max} khoảng 65% (90% CI: 59%, 70%). Trong khi đó, thức ăn ít calci [< 50 mg calci] không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ eltrombopag trong huyết tương, bất kể hàm lượng chất béo và calo như thế nào (xem *Liều dùng - cách dùng; Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Các nhóm đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Dược động học của eltrombopag đã được nghiên cứu sau khi dùng thuốc 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 xu hướng giảm nồng độ eltrombopag trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận, nhưng có sự trùng lặp và biến thiên đáng kể về nồng độ giữa bệnh nhân suy thận và người tình nguyện khỏe mạnh. Nên sử dụng eltrombopag thận trọng và giám sát chặt chẽ ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan

- Dược động học của eltrombopag đã được nghiên cứu sau khi dùng eltrombopag cho đối tượng người lớn bị xơ gan (suy gan). Sau khi dùng liều đơn 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag tăng khoảng 41% (90% CI: -13%, +128%) ở những đối tượng suy gan nhẹ, 93% (90% CI: 19%, 213%) ở những đối tượng suy gan trung bình và 80% (90% CI: 11%, 192%) ở những đối tượng suy gan nặng so với người tình nguyện khỏe mạnh. Có sự trùng lắp và biến thiên đáng kể về nồng độ giữa các đối tượng suy gan và người tình nguyện khỏe mạnh.
- Ảnh hưởng của suy gan trên dược động học của eltrombopag sau khi dùng lặp lại đã được đánh giá qua phân tích dược động học quần thể ở 28 người lớn khỏe mạnh và 79 bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính. Dựa trên những ước tính từ phân tích dược động học quần thể, bệnh nhân xơ gan (suy gan) có giá trị $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh và $AUC_{(0-\tau)}$ tăng cùng với sự tăng điểm số Child-Pugh. So với người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân suy gan nhẹ có giá trị $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 87% đến 110% và bệnh nhân suy gan trung bình có giá trị $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 141% đến 240%.
- Nên sử dụng eltrombopag thận trọng và giám sát chặt chẽ ở bệnh nhân xơ gan (suy gan) (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng, khởi đầu eltrombopag ở liều thấp 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 đã được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể trên 111 người lớn khỏe mạnh (31 bệnh nhân Đông Á) và 88 bệnh nhân ITP (18 bệnh nhân Đông Á). Dựa trên ước tính từ phân tích dược động học quần thể, những bệnh nhân ITP người Đông Á (tức là Nhật Bản, Trung Quốc, Đài Loan và Hàn Quốc) có giá trị $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 87% so với bệnh nhân không phải người Đông Á, chủ yếu là người da trắng, khi chưa có hiệu chỉnh cho sự khác biệt về trọng lượng cơ thể (xem *Liều dùng - cách dùng*).

https://trungtamthuoc.com/

Giới tính

Ảnh hưởng của giới tính đối với dược động học của eltrombopag đã được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể trên 111 người lớn khỏe mạnh (14 nữ) và 88 bệnh nhân ITP (57 nữ). Dựa trên ước tính từ phân tích dược động học quần thể, bệnh nhân ITP nữ có $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 50% so với bệnh nhân nam, khi chưa có hiệu chỉnh theo khác biệt trọng lượng cơ thể.

15. Các nghiên cứu lâm sàng

Tính an toàn và hiệu quả của eltrombopag đã được chứng minh trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (TRA102537 RAISE và TRA100773B) và hai nghiên cứu nhãn mở (REPEAT TRA108057 và EXTEND TRA105325) ở bệnh nhân người lớn bị ITP mạn tính đã được điều trị trước đó.

Các nghiên cứu lâm sàng mù đôi có đối chứng với giả dược

- *TRA102537*:
  + Trong nghiên cứu RAISE, tiêu chí hiệu quả chính là khả năng đạt được số lượng tiểu cầu ≥ 50.000/µL và ≤ 400.000/µL trong 6 tháng điều trị với những đối tượng dùng eltrombopag so với giả dược. 197 đối tượng được chia ngẫu nhiên 2:1, eltrombopag (n = 135) so với giả dược (n = 62) và được phân tầng dựa trên tình trạng cắt lách, sử dụng thuốc điều trị ITP lúc ban đầu và số lượng tiểu cầu ban đầu. Các đối tượng dùng thuốc nghiên cứu đến 6 tháng, trong suốt thời gian này, liều eltrombopag có thể được điều chỉnh dựa trên số lượng tiểu cầu của từng cá nhân. Ngoài ra, đối tượng có thể giảm dần các thuốc điều trị ITP đi kèm và được điều trị cần thiết khác theo chỉ dẫn bởi tiêu chuẩn chăm sóc ở nước sở tại.
  + Khả năng đạt số lượng tiểu cầu giữa 50.000/µl và 400.000/µl trong suốt 6 tháng điều trị cao hơn 8 lần ở đối tượng điều trị bằng eltrombopag so với đối tượng điều trị bằng giả dược (tỉ số chênh (odds ratio): 8,2 [99% CI: 3,59; 18,73], p = < 0,001). Trung vị số lượng tiểu cầu được duy trì trên 50.000/µl ở tất cả các lần thăm khám trong khi điều trị bắt đầu ở ngày 15 trong nhóm eltrombopag; ngược lại, trung vị số lượng tiểu cầu ở nhóm giả dược luôn dưới 30.000/µl trong suốt nghiên cứu.
  + Khi bắt đầu nghiên cứu, 77% đối tượng trong nhóm giả dược và 73% đối tượng trong nhóm eltrombopag đã báo cáo có chảy máu (cấp độ 1 – 4 theo WHO); chảy máu đáng kể trên lâm sàng (cấp độ theo WHO 2 - 4) lúc bắt đầu nghiên cứu được báo cáo ở 28% đối tượng trong nhóm giả dược và 22% đối tượng trong nhóm eltrombopag. Tỉ lệ đối tượng có bất kỳ chảy máu nào (cấp độ 1-4) và chảy máu đáng kể trên lâm sàng (cấp độ 2-4) giảm so với ban đầu khoảng 50% trong suốt 6 tháng điều trị ở các đối tượng được điều trị bằng eltrombopag. Khi so với nhóm giả dược, khả năng bị chảy máu bất kỳ (cấp độ 1-4) và khả năng bị chảy máu đáng kể trên lâm sàng (cấp độ 2-4) là thấp hơn 76% và 65% ở các đối tượng được điều trị bằng eltrombopag so với các đối tượng được điều trị bằng giả dược (p < 0,001).
  + Số đối tượng dùng liệu pháp eltrombopag được giảm hoặc ngưng dùng các liệu pháp ITP ban đầu nhiều hơn đáng kể so với nhóm giả dược (59% so với 32%; p < 0,016).

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 2500226 C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC
TP. VĨNH YÊN - T. VĨNH PHÚC

+ Số đối tượng điều trị bằng eltrombopag cần điều trị cần thiết khác ít hơn đáng kể so với các đối tượng điều trị bằng giả dược [19% so với 40%; p = 0,001].
+ 4 đối tượng dùng giả dược và 14 đối tượng dùng eltrombopag có ít nhất 1 thủ thuật phải có cầm máu (được xác định là thủ thuật ngoại khoa hoặc chẩn đoán xâm lấn) trong suốt nghiên cứu. Số đối tượng điều trị bằng eltrombopag (29%) cần điều trị cần thiết khác để kiểm soát cầm máu trong thủ thuật ít hơn so với các đối tượng điều trị bằng giả dược (50%).
+ Về mặt cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, đã quan sát thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê so với ban đầu ở nhóm eltrombopag về triệu chứng mệt mỏi, bao gồm mức độ nặng và tác động trên các hoạt động hàng ngày đang bị ảnh hưởng của tình trạng giảm tiểu cầu và các mối lo ngại do giảm tiểu cầu [đánh giá bởi thang đo phụ về sức sống của bảng kiểm SF36, các câu hỏi về sức sống và động lực, và nhóm 6 mục trích từ thang đo phụ về tác động của giảm tiểu cầu của thang FACIT-Th]. Khi so sánh nhóm eltrombopag với nhóm giả dược, đã quan sát thấy có sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê đối với các hoạt động bị ảnh hưởng bởi sự giảm tiểu cầu và những quan ngại đặc biệt liên quan đến động lực, sức sống và triệu chứng mệt mỏi, cũng như về mặt thể chất và xúc cảm và sức khỏe tinh thần nói chung. Khả năng cải thiện có ý nghĩa về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe trong quá trình điều trị ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng eltrombopag lớn hơn đáng kể so với nhóm giả dược.

- *TRA100773B*:
  + Trong nghiên cứu TRA100773B, tiêu chí hiệu quả chính là tỉ lệ có đáp ứng, được định nghĩa là bệnh nhân có tăng số lượng tiểu cầu đến ≥ 50.000/µl vào Ngày 43 so với trị số ban đầu ở mức < 30.000/µl; những bệnh nhân đã rút khỏi nghiên cứu sớm do số lượng tiểu cầu > 200.000/µl được xem là bệnh nhân có đáp ứng, những bệnh nhân ngừng điều trị vì bất kì lý do nào khác được xem là không đáp ứng bất kể số lượng tiểu cầu thế nào. Tổng số 114 đối tượng bị ITP mạn tính được điều trị trước đó đã được chia ngẫu nhiên 2:1 vào nghiên cứu, với 76 đối tượng ngẫu nhiên dùng eltrombopag và 38 đối tượng ngẫu nhiên dùng giả dược.
  + 59% đối tượng dùng eltrombopag có đáp ứng, so với 16% đối tượng dùng giả dược. Khả năng đáp ứng ở các đối tượng điều trị bằng eltrombopag lớn hơn 9 lần so với giả dược (tỉ số chênh (Odds Ratio): 9,6 [95 % CI: 3,31; 27,86], p < 0,001). Lúc bắt đầu nghiên cứu, 61% đối tượng trong nhóm eltrombopag và 66% đối tượng trong nhóm giả dược đã báo cáo có chảy máu (cấp độ 1-4). Ở ngày 43, 39% đối tượng trong nhóm eltrombopag có chảy máu so với 60% đối tượng trong nhóm giả dược. Phân tích qua giai đoạn điều trị sử dụng mô hình đo lường lặp lại đối với dữ liệu nhị phân xác nhận rằng tỉ lệ đối tượng dùng eltrombopag có chảy máu (cấp độ 1-4) ở bất kì thời điểm nào trong đợt điều trị (Ngày 8 đến Ngày 43) thấp hơn so với các đối tượng ở nhóm giả dược (OR=0,49; 95% CI=[0,26; 0,89], p = 0,021). Hai đối tượng nhóm giả dược và một đối tượng nhóm eltrombopag có ít nhất 1 thủ thuật phải có cầm máu trong thời gian nghiên cứu.

https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 2500228417 CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC TP. VĨNH YÊN - T.

+ Trong cả hai nghiên cứu RAISE và TRA100773B, đáp ứng với eltrombopag so với giả dược là như nhau bất kể sử dụng thuốc điều trị ITP nào, tình trạng cắt lách và số lượng tiểu cầu ban đầu (≤ 15.000/µl, > 15.000/µl) khi phân nhóm ngẫu nhiên.

Các nghiên cứu nhãn mở

- *TRA108057*:

+ REPEAT là nghiên cứu nhãn mở, liều lặp lại đánh giá hiệu quả, tính an toàn và tính nhất quán trong đáp ứng sau khi dùng liều lặp lại, ngắt quãng, liều ngắn hạn của eltrombopag qua 3 chu kỳ điều trị ở người lớn bị ITP mạn tính đã được điều trị trước đó. Một chu kỳ được định nghĩa là một đợt điều trị tới 6 tuần, tiếp theo đó là đợt không điều trị tới 4 tuần. Tiêu chí chính trong nghiên cứu REPEAT là tỉ lệ đối tượng đạt số lượng tiểu cầu ≥ 50.000/µl và ít nhất gấp 2 lần số lượng tiểu cầu ban đầu trong Chu kỳ 2 hoặc 3, với điều kiện đạt được đáp ứng này trong Chu kỳ 1.

	Eltrombopag 50 mg (N = 66)
Có đánh giá trong Chu kì 1, n	65
Số bệnh nhân đáp ứng trong Chu kỳ 1, n (%)	52 (80)
Có đánh giá trong Chu kỳ 2 hoặc 3, n	52
Số bệnh nhân đáp ứng trong Chu kỳ 1 và trong Chu kỳ 2 hoặc 3, n (%)	45 (87)
Tỉ lệ	0,87
95% CI đối với Tỉ lệ (Phương pháp chính xác)	(0,74; 0,94)

+ Trong số 52 đối tượng đáp ứng trong Chu kỳ 1, 33 (63%) đạt số lượng tiểu cầu ≥ 50.000/µl và ít nhất gấp 2 lần số lượng tiểu cầu ban đầu vào Ngày 8 ở Chu kỳ 1; vào Ngày 15, 37 (79%) trong số 47 đối tượng có đánh giá đạt được mức đáp ứng này.
+ Sự giảm về tình trạng chảy máu bất kỳ cấp độ nào (Cấp độ 1-4 theo WHO) và chảy máu đáng kể trên lâm sàng (Cấp độ 2-4 theo WHO) trong các giai đoạn điều trị được thể hiện trong mỗi chu kỳ. Ở lần thăm khám ban đầu của Chu kỳ 1, 50% đối tượng đã báo cáo có chảy máu và 19% đối tượng đã báo cáo có chảy máu đáng kể trên lâm sàng. Ở lần thăm khám vào Ngày 43 của Chu kỳ 1, tỉ lệ đối tượng chảy máu giảm; 12% đối tượng đã báo cáo chảy máu và 0% đối tượng đã báo cáo chảy máu đáng kể trên lâm sàng. Các kết quả là tương tự trong các chu kỳ điều trị tiếp theo.
+ Tám đối tượng đã qua được thành công 10 thủ thuật cần có cầm máu mà không cần điều trị bổ sung để tăng số lượng tiểu cầu và không có chảy máu ngoài dự kiến nào xảy ra.

- *TRA105325*:

+ EXTEND là một nghiên cứu mở rộng nhãn mở để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của eltrombopag trên những đối tượng bị ITP mạn tính mà đã được tuyển chọn vào thử nghiệm eltrombopag trước đó. Trong nghiên cứu này, các đối tượng được phép thay đổi liều dùng của thuốc nghiên cứu cũng như giảm hoặc loại bỏ các thuốc điều trị ITP dùng đồng thời. Eltrombopag đã được sử dụng cho 207 bệnh nhân; 104 bệnh nhân hoàn tất 3 tháng điều trị, 74 bệnh nhân hoàn tất 6 tháng điều trị và 27 bệnh nhân hoàn tất 1 năm điều trị. Trung vị số lượng tiểu cầu ban đầu là 18.000/µl trước khi dùng eltrombopag. Trung

https://trungtamthuoc.com/

vị số lượng tiểu cầu tại 3, 6 và 9 tháng trong nghiên cứu tương ứng lần lượt là 86.000/µl, 67.000/µl và 92.500/µl. Trung vị liều eltrombopag hàng ngày sau 6 tháng điều trị là 50 mg (n = 74).

+ Khi bắt đầu nghiên cứu, 59% đối tượng có bất kỳ tình trạng chảy máu nào (Cấp độ chảy máu 1-4 theo WHO) và 18% có chảy máu đáng kể trên lâm sàng. Tỉ lệ đối tượng có bất kỳ tình trạng chảy máu nào và chảy máu đáng kể trên lâm sàng giảm so với ban đầu khoảng 50% trong phần lớn các đánh giá tới 1 năm.

+ 70% đối tượng đã giảm thuốc điều trị ban đầu đã ngừng vĩnh viễn hoặc có sự giảm đáng kể thuốc điều trị ITP ban đầu và không cần bất kỳ điều trị cấp cứu nào sau đó. 65% đối tượng này duy trì được sự ngừng điều trị hoặc giảm điều trị trong ít nhất 24 tuần. 61% đối tượng hoàn toàn ngừng dùng ít nhất một thuốc điều trị ITP ban đầu, và 55% đối tượng ngừng vĩnh viễn tất cả các thuốc điều trị ITP ban đầu, mà không phải điều trị cần thiết khác sau đó.

+ 24 đối tượng đã trải qua ít nhất một thủ thuật cần có cầm máu trong suốt nghiên cứu. Không có đối tượng nào có biến chứng chảy máu ngoài dự kiến liên quan đến thủ thuật trong thời gian nghiên cứu.

16. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

- Eltrombopag không gây ung thư trên chuột nhắt ở liều lên tới 75 mg/kg/ngày hoặc chuột cống ở liều lên tới 40 mg/kg/ngày (phơi nhiễm tương ứng lên tới 4 và 5 lần phơi nhiễm trên lâm sàng ở người dựa trên AUC). Eltrombopag không gây đột biến hoặc phá vỡ nhiễm sắc thể trong thử nghiệm phân tích đột biến vi khuẩn hoặc trong hai thử nghiệm phân tích *in vivo* ở chuột cống (micronucleus và tổng hợp DNA không theo chương trình, gấp 10 lần phơi nhiễm trên lâm sàng ở người dựa trên Cmax). Trong thử nghiệm phân tích ung thư bạch huyết *in vitro* trên chuột, eltrombopag gần dương tính (tần suất đột biến tăng < 3 lần). Những phát hiện *in vitro* và *in vivo* này gợi ý rằng eltrombopag không gây nguy cơ độc tính gen trên con người.
- Eltrombopag không gây quái thai ở chuột cống hay thỏ. Eltrombopag không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con cái, sự phát triển phôi thời kì sớm hoặc sự phát triển của phôi thai ở chuột cống ở liều lên tới 20 mg/kg/ngày (2 lần phơi nhiễm trên lâm sàng ở người dựa trên AUC). Ngoài ra cũng không có tác động lên sự phát triển phôi thai ở thỏ ở liều lên tới 150 mg/kg/ngày, liều cao nhất được thử (0,5 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC). Tuy nhiên, ở liều độc cho chuột cống mẹ 60 mg/kg/ngày (6 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC), điều trị bằng eltrombopag có liên quan đến tình trạng chết phôi (tăng mất phôi trước hoặc sau khi làm tổ) trong nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột cái, tỉ lệ thấp bị chứng xương sườn cổ (một biến dạng thai không phải quái thai) trong nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai và giảm trọng lượng thai trong cả hai nghiên cứu. Eltrombopag không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực ở liều lên tới 40 mg/kg/ngày, liều thử cao nhất (3 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC).
- Trong nghiên cứu *in vitro*, eltrombopag có gây nhiễm độc ánh sáng và phá vỡ nhiễm sắc thể do ánh sáng. Tuy nhiên, trên *in vitro*, tác dụng gây phá vỡ nhiễm sắc thể do ánh sáng chỉ quan sát thấy ở nồng độ thuốc gây độc tế bào (≥ 15 µg/ml) khi tiếp xúc với ánh sáng tử

https://trungtamthuoc.com/

ngoại cường độ mạnh (30 MED, liều tối thiểu gây ban đỏ). Không có bằng chứng về khả năng gây nhiễm độc da do ánh sáng trong nghiên cứu *in vivo* ở chuột nhắt khi tiếp xúc với liều lên tới 10 lần phơi nhiễm trên lâm sàng ở người dựa trên AUC hoặc nhiễm độc mắt do ánh sáng ở chuột nhắt hoặc chuột cống khi tiếp xúc với liều tương ứng lần lượt lên tới 11 và 6,0 lần phơi nhiễm trên lâm sàng ở người dựa trên AUC. Hơn nữa, nghiên cứu dược lý lâm sàng ở 36 đối tượng không cho thấy bằng chứng tăng nhạy cảm ánh sáng sau khi dùng eltrombopag 75 mg một lần mỗi ngày trong 6 ngày. Điều này được đo bởi chỉ số nhiễm độc ánh sáng chậm.

- Đục thủy tinh thể liên quan đến điều trị đã được phát hiện ở loài gặm nhấm và có phụ thuộc liều và thời gian. Ở liều ≥ 6 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC, quan sát thấy đục thủy tinh thể ở chuột nhắt sau 6 tuần và chuột cống sau 28 tuần dùng thuốc. Ở liều ≥ 4 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC, quan sát thấy đục thủy tinh thể ở chuột nhắt sau 13 tuần và ở chuột cống sau 39 tuần dùng thuốc. Chưa quan sát thấy đục thủy tinh thể ở chó sau 52 tuần dùng thuốc ở liều gấp 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Đã quan sát thấy độc tính trên ống thận trong các nghiên cứu kéo dài tới 14 ngày trên chuột nhắt và chuột cống ở các mức phơi nhiễm nói chung liên quan đến tình trạng thương tật và tử vong. Độc tính trên ống thận cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu về khả năng gây ung thư theo đường uống kéo dài 2 năm trên chuột nhắt ở các liều 25, 75 và 150 mg/kg/ngày. Các tác dụng này ít nghiêm trọng hơn ở liều thấp hơn và đặc trưng bởi một loạt thay đổi có thể hồi phục. Phơi nhiễm ở liều thấp nhất là 1,2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC. Các ảnh hưởng trên thận không quan sát thấy ở chuột cống sau 28 tuần hay ở chó sau 52 tuần ở mức phơi nhiễm tương ứng là 4 và 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

***Tiêu chuẩn chất lượng*:** TCCS

18. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Trụ sở: Số nhà 789, đường Đình Ấm - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc- Việt Nam.

ĐT: 02113861233 Fax: 02113862774

Địa chỉ nhà máy: Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc – Việt Nam.