

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EVOTROM[®] 25

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Eltrombopag 25 mg (dưới dạng Eltrombopag olamin 31,9 mg)

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Crospovidon, Microcrystallin cellulose 101, Polysorbat 80, Magnesi stearat, Croscarmellose natri, Hydroxypropyl methylcellulose 2910, Talc, Titan dioxid, Polyethylen glycol 6000, Phẩm màu Allura red dye, Phẩm màu Allura red lake.

Dạng bào chế: Viên nén tròn, bao phim màu cam, hai mặt trơn.

Chỉ định:

EVOTROM được 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).

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Dùng đường uống. Nên uống thuốc ít nhất 4 giờ trước hoặc sau khi uống các sản phẩm khác như thuốc kháng axit, các sản phẩm từ sữa, hoặc các chất khoáng bổ sung có chứa các cation đa hóa trị (ví dụ: sắt, canxi, magiê, nhôm, selen và kẽm).

EVOTROM có thể dùng cùng với thức ăn có chứa ít calci (< 50 mg) hoặc tốt hơn là không chứa calci.

Liều dùng:

Chế độ liều của EVOTROM 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.

Người lớn

Liều EVOTROM khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg một lần mỗi ngày.

Theo dõi và điều chỉnh liều

Sau liều EVOTROM khởi đầu, 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 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 EVOTROM và chỉnh liều EVOTROM dựa trên số lượng tiểu cầu như trong Bảng 1. Trong suốt quá trình điều trị với EVOTROM 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.

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 EVOTROM

Số lượng tiểu cầu	Điều chỉnh liều lượng hoặc đáp ứng
< 50.000/ μl sau ít nhất 2 tuần điều trị	Tăng liều hàng ngày thêm 25 mg đến tối đa 75 mg/ngày.
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ đến $\leq 400.000/\mu\text{l}$	Giảm 25 mg liều hàng ngày. Dợi 2 tuần để đánh giá hiệu quả của liều này và bất kỳ sự điều chỉnh liều nào tiếp theo.
> 400.000/ μl	Ngừng dùng EVOTROM; tăng tần suất theo dõi tiểu cầu lên

2 lần/tuần.

Khi số lượng tiểu cầu < 150.000/ μ l, bắt đầu điều trị lại với liều hàng ngày thấp hơn.

Sau bất kỳ sự điều chỉnh liều EVOTROM 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*).

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 dùng thuốc

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

Các nhóm đối tượng bệnh nhân

Người cao tuổi

Dữ liệu về việc sử dụng EVOTROM ở bệnh nhân 65 tuổi và lớn hơn còn hạn chế. Trong các nghiên cứu lâm sàng của EVOTROM, nhìn chung không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về tính an toàn của EVOTROM giữa các đối tượng tuổi 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

Nên thận trọng và theo dõi chặt chẽ khi sử dụng EVOTROM cho bệnh nhân xơ gan (điểm Child Pugh >5) (*xem Cảnh báo và Thận trọng*). Nếu cần sử dụng EVOTROM cho bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP) bị suy gan, bắt đầu điều trị EVOTROM ở liều 25 mg một lần hàng ngày.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của EVOTROM 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 EVOTROM xuống còn 25 mg một lần hàng ngày. Nên tiếp tục theo dõi số lượng tiểu cầu của bệnh nhân và tuân theo tiêu chí để chỉnh liều thêm.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với eltrombopag hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Hiệu quả và tính an toàn của EVOTROM 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 EVOTROM có thể gây các bất thường về xét nghiệm gan mật. Trong các thử nghiệm lâm sàng với EVOTROM, đã quan sát thấy có tăng alanine aminotransferase (ALT), aspartate 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 EVOTROM và 4,0% bệnh nhân điều trị với giả dược.

Đo ALT, AST và bilirubin huyết thanh trước khi bắt đầu EVOTROM, 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 EVOTROM 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 EVOTROM cho bệnh nhân bị bệnh gan. Sử dụng liều EVOTROM khởi đầu thấp hơn khi dùng EVOTROM cho bệnh nhân suy gan (xem *Cách dùng, liều 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 tắc mạch. Trong các thử nghiệm lâm sàng của EVOTROM, 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 EVOTROM 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 EVOTROM nếu số lượng tiểu cầu vượt quá mức mục tiêu (xem *Cách dùng, liều 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 EVOTROM 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 được 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 liệu dùng eltrombopag và số lượng tiểu cầu trên 200.000 μ l.

Chảy máu sau khi ngừng dùng EVOTROM: Sau khi ngừng dùng EVOTROM, phần lớn bệnh nhân số lượng tiểu cầu trở về mức ban đầu trong vòng 2 tuần, 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 EVOTROM.

Sự hình thành Reticulin tủy xương và nguy cơ xơ hóa tủy xương: Chất chủ vận thụ thể Thrombopoietin (TPO), bao gồm cả EVOTROM, có thể tăng nguy cơ phát triển hoặc tiến triển sợi reticulin trong tủy xương. Trước khi bắt đầu dùng EVOTROM, 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 EVOTROM, 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 EVOTROM 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 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 EVOTROM. 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 ủ chung EVOTROM 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 EVOTROM 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.

Hiàm lượng natri

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên nén bao phim, nghĩa là về cơ bản là 'không chứa natri'.

Thành phần tá dược

Thuốc này có lactose vì vậy bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

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

Thai kỳ

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.

Không có các nghiên cứu có đối chứng tốt và đầy đủ của EVOTROM trên phụ nữ có thai. Ảnh hưởng của EVOTROM trên thai người chưa được biết. Chỉ nên dùng EVOTROM trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mang lại vượt trội nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Cho con bú

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

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

Chưa có nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của EVOTROM 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 EVOTROM 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 của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Rosuvastatin: Các nghiên cứu in vitro cho thấy eltrombopag không phải là cơ chất cho polypeptide 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 EVOTROM và rosuvastatin trong một nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng, đã có sự tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương. Khi dùng đồng thời với EVOTROM, nên xem xét giảm liều rosuvastatin và cần có sự theo dõi chặt chẽ. Trong các nghiên cứu lâm sàng với EVOTROM, khuyến cáo giảm 50% liều rosuvastatin khi dùng đồng thời rosuvastatin và EVOTROM. Nên thận trọng khi dùng đồng thời EVOTROM với các cơ chất OATP1B1 và BCRP khác.

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. 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 EVOTROM ít nhất 4 giờ để tránh sự giảm đáng kể hấp thu eltrombopag.

Tương tác với thức ăn: Dùng đơn liều 50 mg EVOTROM 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 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.

Lopinavir/ritonavir: Dùng đồng thời EVOTROM 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 EVOTROM 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 EVOTROM với LPV/RTV. Nên theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu để đảm bảo có hướng xử lý liều EVOTROM 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 UGT4A3. 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 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:

Tính an toàn và hiệu quả của EVOTROM 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, EVOTROM (n=135) và giả dược (n=62). Các đối tượng dùng thuốc nghiên cứu đến 6 tháng. Trong nghiên cứu TRA100773B, 114 đối tượng được chia ngẫu nhiên và được điều trị đến 42 ngày với hoặc giả dược (n=38) hoặc EVOTROM (n=76).

Hầu hết các phản ứng không mong muốn liên quan đến EVOTROM là nhẹ đến trung bình, xuất hiện sớm và hiếm khi hạn chế việc điều trị.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê bên dưới theo phân loại hệ thống cơ quan của cơ thể MedDRA và theo tần suất. Phân loại tần suất như sau:

Rất phổ biến	$\geq 1/10$
Phổ biến	$\geq 1/100$ và $< 1/10$
Không phổ biến	$\geq 1/1.000$ và $< 1/100$
Hiếm	$\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$

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

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Phổ biến: Viêm họng, Nhiễm khuẩn đường niệu

Rối loạn hệ tiêu hóa

Rất phổ biến: Buồn nôn, Tiêu chảy

Phổ biến: Khô miệng, Nôn

Rối loạn gan mật

Phổ biến: Tăng aspartate aminotransferase, Tăng alanine aminotransferase

Rối loạn da và mô dưới da

Phổ biến: Rụng tóc, Phát ban

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Phổ biến: Đau lưng, Đau cơ xương vùng ngực, Đau cơ xương, Chứng đau cơ

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng thuốc, trường hợp xảy ra phản ứng dị ứng nặng phải đưa bệnh nhân đến ngay bệnh viện để cấp cứu kịp thời.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các tác dụng không mong muốn của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có một báo cáo về trường hợp quá liều khi bệnh nhân uống 5.000 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 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 biến cố đều được giải quyết mà không có di chứng sau khi điều trị.

Xử trí:

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. Điều trị bằng eltrombopag nên được bắt đầu lại theo khuyến cáo về liều lượng và cách dùng.

Nên cân nhắc uống chế phẩm có chứa cation kim loại, chẳng hạn như canxi, nhôm hoặc các chế phẩm magesi để tạo phức với eltrombopag và do đó hạn chế hấp thu. Theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu.

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 cường thải trừ eltrombopag.

Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: B02BX05.

Cơ chế hoạt động

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

Tác dụng dược lực học

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

Đặc tính dược động học:

Các thông số dược động học của eltrombopag sau khi dùng EVOTROM cho bệnh nhân ITP được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. 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

Liều Eltrombopag, một lần mỗi ngày	N	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.giờ/ml)
50 mg	34	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88, 134)
75 mg	26	12,7 (11,0; 14,5)	168 (143, 198)

Hấp thu và Sinh khả dụng

Eltrombopag được hấp thu với nồng độ đỉnh đạt được từ 2 đến 6 giờ sau khi uống. Dùng đồng thời eltrombopag với thuốc kháng acid và các sản phẩm khác có chứa cation đa hóa trị như các sản phẩm từ sữa và chất bổ sung khoáng chất làm giảm đáng kể mức nồng độ eltrombopag (xem *Cách dùng, liều dùng và Tương tác*). 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 phân, ước tính sự hấp thu qua đường uống của chất liên quan đến thuốc sau khi dùng một liều đơn 75 mg dung dịch eltrombopag ít nhất là 52%.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Eltrombopag được chuyển hóa chủ yếu thông qua sự phân cắt, oxy hóa và liên hợp với axit glucuronic, glutathion hoặc cystein. Trong nghiên cứu gắn đồng vị phóng xạ ở người, eltrombopag chiếm khoảng 64% AUC_{0-∞} 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 hóa của eltrombopag. Uridin diphosphoglucuronyl transferase UGT1A1 và UGT1A3 là các isoenzym 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

Lượng 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 gắn đồng vị phóng xạ, sự glucuronid hóa đóng một 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 enzym 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 $\mu\text{g/ml}$) và 20,2 (8,9 $\mu\text{g/ml}$). Dùng EVOTROM 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 EVOTROM 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 $\mu\text{g/ml}$) và chất ức chế chất vận chuyển BCRP với giá trị IC_{50} là 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$). Dùng EVOTROM 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 55% (90% CI: 42%, 69%) (xem phần Tương tác).

Dùng liều đơn EVOTROM 75 mg với các thuốc kháng acid chứa cation đa hóa trị (1524 mg nhôm hydroxid và 1425 mg magnesi carbonat) làm giảm $\text{AUC}_{0-\infty}$ eltrombopag huyết tương khoảng 70% (90% CI: 64%, 76%) và C_{max} khoảng 70% (90% CI: 62%, 76%) (xem Cách dùng, liều dùng và Tương tác).

Dùng liều đơn EVOTROM 50 mg với bữa sáng tiêu chuẩn giàu chất béo và giàu năng lượng bao gồm các sản phẩm từ sữa làm giảm $\text{AUC}_{0-\infty}$ eltrombopag huyết tương khoảng 59% (90% 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 Cách dùng, liều dùng và Tương tác).

Các nhóm đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Dược động học của eltrombopag đã được nghiên cứu sau khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân người lớn bị suy thận. Sau khi dùng một liều đơn 50 mg, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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 eltrombopag trong huyết tương giữa bệnh nhân suy thận và người tình nguyện khỏe mạnh. Nên sử dụng EVOTROM 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 bệnh nhân người lớn bị suy gan. Sau khi dùng liều đơn 50 mg, $\text{AUC}_{0-\infty}$ của eltrombopag tăng khoảng 41% (90% CI: -13%, +128%) ở bệnh nhân 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 lặp và biến thiên đáng kể về nồng độ giữa bệnh nhân 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 suy gan có giá trị $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh, và $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ tăng cùng với sự tăng điểm số Child-Pugh. So với người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân suy gan nhẹ có giá trị $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 87% đến 110% và bệnh nhân suy gan trung bình có giá trị $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 141% đến 240%.

Nên sử dụng EVOTROM thận trọng và giám sát chặt chẽ ở bệnh nhân suy gan (xem Cảnh báo và Thận trọng). Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình và nặng, khởi đầu EVOTROM liều thấp 25 mg một lần mỗi ngày (xem Cách dùng, liều 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 ở 111 người lớn khỏe mạnh (31 bệnh nhân Đông Á) và 88 bệnh nhân mắc ITP (18 bệnh nhân Đông Á). Dựa trên ước tính từ phân tích dược động học quần thể, những bệnh nhân ITP Đông Á có giá trị $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 87% so với bệnh nhân không phải là người Đông Á, chủ yếu là người da trắng, khi chưa có hiệu chỉnh cho sự khác biệt về trọng lượng cơ thể.

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 ở 111 người lớn 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 $AUC_{(0-t)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 50% so với bệnh nhân nam, khi chưa có hiệu chỉnh theo cho khác biệt trọng lượng cơ thể.

Quy cách đóng gói:

Vì nhôm-nhôm, vì 10 viên. Hộp 2 vì, 3 vì, 4 vì, 6 vì, 10 vì, 12 vì, 15 vì, 20 vì.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.



Cơ sở đăng ký: Công ty TNHH Dược phẩm Phúc Nhân Tâm

102 Trần Thủ Độ, phường Khuê Trung, quận Cẩm Lệ, TP. Đà Nẵng, Việt Nam

Cơ sở sản xuất: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm – Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm

Đường Vũ Trọng Phụng, K. Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang, Việt Nam

An Giang, ngày 9... tháng 7... năm 2025



TL. Tổng giám đốc

PTGD. Quản lý Chất lượng

DS. Phạm Thị Bích Thủy