



## Rx **REVOLADE®**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

**Để xa tầm tay trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

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

### **THÀNH PHẦN**

#### **Thành phần hoạt chất**

**Viên 25 mg:** Mỗi viên nén bao phim chứa 31,9 mg eltrombopag olamine tương đương với 25 mg eltrombopag dạng acid tự do.

**Viên 50 mg:** Mỗi viên nén bao phim chứa 63,8 mg eltrombopag olamine tương đương với 50 mg eltrombopag dạng acid tự do.

#### **Thành phần tá dược**

**Viên nén trần:** Magnesi stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, tinh bột natri glycolate.

#### **Bao phim:**

**Viên 25 mg:** Opadry trắng YS-1-7706-G (chứa hypromellose, macrogol 400 (polyethylene glycol 400), titan dioxide (E171), polysorbate 80).

**Viên 50 mg:** Opadry nâu 03B26716 (chứa hypromellose, macrogol 400 (polyethylene glycol 400), titan dioxide (E171), oxide sắt đỏ (E172), oxide sắt vàng (E172)).

### **DẠNG BẢO CHẾ**

Viên nén bao phim.

**Viên 25 mg:** Viên nén 25 mg bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu trắng, khắc chữ “GS NX3” và “25” ở một mặt.

**Viên 50 mg:** Viên nén 50 mg bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu nâu, khắc chữ “GS UFU” và “50” ở một mặt.

### **CHỈ ĐỊNH**

REVOLADE được chỉ định:

- Điều trị bệnh nhân từ 1 tuổi trở lên bị giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát (primary immune thrombocytopenia - ITP) kéo dài từ 6 tháng trở lên từ lúc chẩn đoán và kháng trị với các điều trị khác (ví dụ các corticosteroid, globulin miễn dịch) (xem phần *Liều*



*dùng và cách dùng và Đặc tính dược lực học).*

- Ở bệnh nhân người lớn bị thiếu máu bất sản nặng (SAA) mắc phải kháng trị với liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó hoặc điều trị mạnh trước đó và không phù hợp để ghép tế bào gốc tạo máu (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị bằng eltrombopag nên được bắt đầu và duy trì dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị các bệnh về huyết học và các biến chứng của nó.

### Liều dùng

Yêu cầu về liều eltrombopag phải tùy theo từng bệnh nhân dựa trên số lượng tiểu cầu của bệnh nhân. Mục tiêu điều trị bằng eltrombopag không phải là bình thường hóa số lượng tiểu cầu.

Bột pha hỗn dịch uống có thể dẫn đến nồng độ eltrombopag cao hơn so với công thức viên nén (xem phần *Đặc tính dược động học*). Khi chuyển đổi giữa công thức viên nén và bột pha hỗn dịch uống, nên theo dõi số lượng tiểu cầu hàng tuần trong 2 tuần.

### Giảm tiểu cầu miễn dịch (nguyên phát)

Nên sử dụng liều eltrombopag thấp nhất để đạt được và duy trì số lượng tiểu cầu  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng về số lượng tiểu cầu. Không được dùng eltrombopag để làm 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 điều trị.

### *Nhóm bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 6 đến 17 tuổi*

Liều khởi đầu khuyến cáo của eltrombopag là 50 mg một lần mỗi ngày. Đối với bệnh nhân có nguồn gốc Châu Á (như người Trung Quốc, Nhật Bản, Đài Loan, Hàn Quốc hoặc Thái Lan), nên bắt đầu dùng eltrombopag ở liều giảm là 25 mg một lần mỗi ngày (xem phần *Đặc tính dược động học*).

### *Nhóm bệnh nhân trẻ em từ 1 đến 5 tuổi*

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

### *Theo dõi và điều chỉnh liều*

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

Nên theo dõi thường xuyên xét nghiệm lâm sàng về huyết học và gan trong suốt quá trình điều trị bằng eltrombopag và phác đồ liều của eltrombopag được điều chỉnh dựa trên số lượng tiểu cầu như được nêu trong Bảng 1. Trong khi điều trị bằng eltrombopag, cần đánh giá hàng tuần công thức máu toàn phần (FBC), bao gồm số lượng tiểu cầu và phết máu ngoại biên cho 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 bao gồm số lượng tiểu cầu và phết máu ngoại biên.

**Bảng 1. Điều chỉnh liều eltrombopag ở bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP)**

Số lượng tiểu cầu	Điều chỉnh liều hoặc đáp ứng
< 50.000/ $\mu$ l sau ít nhất 2 tuần điều trị	Tăng 25 mg liều hàng ngày lên tối đa 75 mg/ngày*.
$\geq$ 50.000/ $\mu$ l đến $\leq$ 150.000/ $\mu$ l	Sử dụng liều eltrombopag thấp nhất và/hoặc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch đồng thời để duy trì số lượng tiểu cầu mà tránh được hoặc giảm chảy máu.
> 150.000/ $\mu$ l đến $\leq$ 250.000/ $\mu$ l	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*.
> 250.000/ $\mu$ l	Ngừng eltrombopag; tăng tần suất theo dõi tiểu cầu lên 2 lần/tuần. Khi số lượng tiểu cầu $\leq$ 100.000/ $\mu$ l, bắt đầu điều trị lại với liều hàng ngày giảm 25 mg.

- \* Đối với những bệnh nhân dùng 25 mg eltrombopag 1 lần mỗi hai ngày, tăng liều đến 25 mg một lần mỗi ngày.
- ♦ Đối với những bệnh nhân dùng 25 mg eltrombopag 1 lần mỗi ngày, nên xem xét dùng liều 25 mg, 1 lần mỗi hai ngày.

Có thể dùng eltrombopag cùng với các thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch khác. Nên điều chỉnh phác đồ liều dùng của các thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch đồng thời, khi thích hợp về mặt y khoa, để tránh tăng số lượng tiểu cầu quá mức trong khi điều trị bằng eltrombopag.

Cần phải chờ ít nhất 2 tuần để thấy hiệu quả của bất kỳ sự điều chỉnh liều nào đối với đáp ứng tiểu cầu của bệnh nhân trước khi xem xét điều chỉnh liều khác.

Điều chỉnh liều eltrombopag chuẩn, giảm hoặc tăng, sẽ là 25 mg, 1 lần/ngày.

#### *Ngừng điều trị*

Nên ngừng điều trị bằng eltrombopag nếu số lượng tiểu cầu không tăng đến mức đủ để tránh chảy máu nghiêm trọng trên lâm sàng sau 4 tuần điều trị bằng eltrombopag với liều 75 mg, 1 lần/ngày. Bệnh nhân nên được đánh giá lâm sàng định kỳ và việc tiếp tục điều trị nên do bác sĩ điều trị quyết định trên cơ sở từng bệnh nhân. Ở những bệnh nhân chưa cắt lách, nên bao gồm đánh giá liên quan đến cắt lách. Sự tái phát giảm tiểu cầu có thể xảy ra khi ngừng điều trị (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

#### **Thiếu máu bất sản nặng**

##### *Chế độ liều khởi đầu*

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

##### *Theo dõi và điều chỉnh liều*

Đáp ứng về huyết học đòi hỏi phải chuẩn độ liều, thường lên đến 150 mg và có thể mất đến 16 tuần sau khi bắt đầu sử dụng eltrombopag (xem phần *Nghiên cứu lâm sàng*). Nên điều chỉnh liều eltrombopag theo mức tăng 50 mg mỗi 2 tuần khi cần thiết để đạt được số lượng tiểu cầu mục tiêu  $\geq$  50.000/ $\mu$ l. Đối với bệnh nhân dùng 25 mg, 1 lần/ngày, nên tăng liều lên 50 mg/ngày trước khi tăng liều 50 mg. Không được vượt quá liều 150 mg/ngày. Nên theo dõi thường xuyên

xét nghiệm lâm sàng về huyết học và gan trong suốt quá trình điều trị bằng eltrombopag và điều chỉnh phác đồ liều dùng của eltrombopag dựa trên số lượng tiểu cầu như được nêu trong Bảng 2.

**Bảng 2. Điều chỉnh liều eltrombopag ở bệnh nhân bị thiếu máu bất sản nặng**

Số lượng tiểu cầu	Điều chỉnh liều hoặc đáp ứng
< 50.000/ $\mu$ l sau ít nhất 2 tuần điều trị	Tăng 50 mg liều hàng ngày lên tối đa 150 mg/ngày. Đối với bệnh nhân dùng 25 mg một lần mỗi ngày, tăng liều đến 50 mg mỗi ngày trước khi tăng lượng liều dùng 50 mg.
$\geq$ 50.000/ $\mu$ l đến $\leq$ 150.000/ $\mu$ l	Sử dụng liều eltrombopag thấp nhất để duy trì số lượng tiểu cầu.
> 150.000/ $\mu$ l đến $\leq$ 250.000/ $\mu$ l	Giảm 50 mg liều hàng ngày. Chờ 2 tuần để đánh giá hiệu quả và bất kỳ sự điều chỉnh liều nào tiếp theo.
> 250.000/ $\mu$ l	Ngừng eltrombopag; trong ít nhất 1 tuần. Khi số lượng tiểu cầu $\leq$ 100.000/ $\mu$ l, bắt đầu điều trị lại với liều hàng ngày giảm 50 mg.

*Giảm liều đối với người đáp ứng 3 dòng (bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu)*

Đối với những bệnh nhân đạt được đáp ứng 3 dòng, bao gồm không phụ thuộc truyền máu, kéo dài ít nhất 8 tuần: có thể giảm liều eltrombopag 50%.

Nếu số lượng vẫn ổn định sau 8 tuần với liều giảm thì ngừng sử dụng eltrombopag và theo dõi công thức máu. Nếu số lượng tiểu cầu giảm xuống < 30.000/ $\mu$ l, hemoglobin giảm xuống < 9 g/dl hoặc số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) <  $0,5 \times 10^9/l$ , có thể bắt đầu sử dụng lại eltrombopag ở liều có hiệu quả trước đó.

*Ngừng điều trị*

Nên ngừng điều trị nếu không có đáp ứng huyết học nào xảy ra sau 16 tuần điều trị bằng eltrombopag. Nếu phát hiện bất thường mới về di truyền học tế bào, phải đánh giá xem liệu việc tiếp tục sử dụng eltrombopag có phù hợp hay không (xem phần *Cảnh báo và thận trọng* và *Phản ứng bất lợi*). Đáp ứng quá mức về số lượng tiểu cầu (như được nêu trong Bảng 2) hoặc các bất thường quan trọng về xét nghiệm gan cũng cần phải ngừng sử dụng eltrombopag (xem phần *Phản ứng bất lợi*).

### **Các nhóm 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, ví dụ bằng cách xét nghiệm creatinin huyết thanh và/hoặc thực hiện phân tích nước tiểu (xem phần *Đặc tính dược động học*).

*Suy gan*

Không nên sử dụng eltrombopag ở bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch có suy gan (điểm Child-Pugh  $\geq$  5) trừ khi lợi ích dự kiến lớn hơn nguy cơ đã được xác định về huyết khối tĩnh mạch cửa (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*).

Nếu việc sử dụng eltrombopag được xem là cần thiết đối với bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch có suy gan, liều khởi đầu phải là 25 mg một lần mỗi ngày. Sau khi bắt đầu dùng liều eltrombopag ở bệnh nhân suy gan, nên tuân thủ khoảng cách 3 tuần trước khi tăng liều.

### *Bệnh nhân cao tuổi*

Dữ liệu về việc sử dụng eltrombopag ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên bị giảm tiểu cầu miễn dịch còn hạn chế và không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân trên 85 tuổi bị giảm tiểu cầu miễn dịch. Trong các nghiên cứu lâm sàng về eltrombopag, nhìn chung không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về tính an toàn của eltrombopag giữa bệnh nhân ít nhất 65 tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. 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 không thể loại trừ một số bệnh nhân lớn tuổi hơn có sự nhạy cảm cao hơn (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng eltrombopag ở bệnh nhân trên 75 tuổi bị thiếu máu bất sản nặng (SAA). Cần thận trọng ở những bệnh nhân này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

### *Bệnh nhân Châu Á*

Đối với bệnh nhân có nguồn gốc Châu Á (như Trung Quốc, Nhật, Đài Loan, Hàn Quốc hoặc Thái Lan), bao gồm cả những người bị suy gan, nên bắt đầu dùng eltrombopag với liều 25 mg, 1 lần/ngày (xem phần *Đặc tính dược động học*).

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

### *Nhóm bệnh nhân trẻ em*

Không khuyến cáo sử dụng Revolade cho trẻ em dưới 1 tuổi bị giảm tiểu cầu miễn dịch do không đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả. Hiện không có dữ liệu.

### Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên uống viên thuốc ít nhất 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng bất kỳ sản phẩm nào như thuốc kháng acid, các sản phẩm từ sữa (hoặc các thực phẩm có chứa calci khác), hoặc các chất khoáng bổ sung có chứa cation đa hóa trị (ví dụ sắt, calci, magnesi, nhôm, selen và kẽm) (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

### **Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ**

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

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định với bệnh nhân mẫn cảm với eltrombopag hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào được liệt kê trong mục *Thành phần*.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

### Nguy cơ độc tính đối với gan

Việc dùng Eltrombopag có thể gây ra bất thường chức năng gan và độc tính đối với gan nặng, có thể đe dọa tính mạng (xem phần *Phản ứng bất lợi*).

Nên đo nồng độ alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) và bilirubin huyết thanh trước khi bắt đầu dùng eltrombopag, mỗi 2 tuần trong giai đoạn điều chỉnh liều và mỗi tháng sau khi đã xác định được liều ổn định. Eltrombopag ức chế UGT1A1 và OATP1B1, có thể dẫn đến tăng bilirubin máu gián tiếp. Nếu nồng độ bilirubin tăng, nên thực hiện sự phân đoạn. Nên đánh giá xét nghiệm huyết thanh về chức năng gan bất thường bằng xét nghiệm lặp

lại trong vòng 3 đến 5 ngày. Nếu xác định các bất thường, cần theo dõi các xét nghiệm huyết thanh về chức năng gan cho đến khi các bất thường hồi phục, ổn định hoặc trở về mức ban đầu. Cần ngừng điều trị bằng eltrombopag nếu nồng độ ALT tăng ( $\geq 3$  lần giới hạn trên của mức bình thường [ $\times$  ULN]) ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường, hoặc  $\geq 3$  lần mức ban đầu hoặc  $> 5$  lần ULN, bất cứ mức nào thấp hơn, ở bệnh nhân có tăng transaminase trước điều trị) và:

- tiến triển, hoặc
- dai dẳng  $\geq 4$  tuần, hoặc
- kèm theo tăng bilirubin trực tiếp, hoặc
- kèm theo các triệu chứng lâm sàng về tổn thương gan hoặc bằng chứng về gan mất bù.

Cần thận trọng khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân bị bệnh gan. Ở bệnh nhân bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP) và thiếu máu bất sản nặng (SAA), nên dùng liều eltrombopag khởi đầu thấp hơn. Cần theo dõi chặt chẽ khi dùng cho bệnh nhân suy gan (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

#### Biến chứng huyết khối/thuyên tắc huyết khối

Nguy cơ biến cố huyết khối (TEE) đã được nhận thấy tăng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính (CLD) được điều trị với 75 mg eltrombopag một lần/ngày trong 2 tuần để chuẩn bị cho các thủ tục xâm lấn. 6 trong số 143 (4%) bệnh nhân trưởng thành mắc CLD bị TEE đã dùng eltrombopag (tất cả các hệ thống tĩnh mạch cửa) và 2 trong số 145 (1%) bệnh nhân trong nhóm giả được bị TEE (một bệnh nhân bị ở hệ thống tĩnh mạch cửa và một bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim). 5 trong số 6 bệnh nhân được điều trị bằng eltrombopag bị biến chứng huyết khối với số lượng tiểu cầu  $> 200,000/\mu\text{l}$  và trong vòng 30 ngày kể từ liều eltrombopag cuối cùng. Eltrombopag không được chỉ định để điều trị giảm tiểu cầu ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính để chuẩn bị cho các thủ tục xâm lấn.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với eltrombopag về ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP), các biến cố thuyên tắc huyết khối đã được quan sát thấy ở số lượng tiểu cầu thấp và bình thường. Cần thận trọng khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã biết về bệnh thuyên tắc huyết khối bao gồm nhưng không giới hạn đối với các yếu tố nguy cơ di truyền (ví dụ yếu tố V Leiden) hoặc mắc phải (ví dụ thiếu hụt Antithrombin III (ATIII), hội chứng kháng phospholipid), tuổi tác cao, bệnh nhân có các giai đoạn bất động kéo dài, bệnh ác tính, thuốc tránh thai và liệu pháp hormon thay thế, phẫu thuật/chấn thương, béo phì và hút thuốc lá. Cần theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu và xem xét giảm liều hoặc ngừng điều trị bằng eltrombopag nếu số lượng tiểu cầu vượt quá mức mục tiêu (xem phần *Liều dùng và cách dùng*). Cần xem xét cân bằng lợi ích-nguy cơ ở những bệnh nhân có nguy cơ bị biến cố thuyên tắc huyết khối (TEE) do bất kỳ nguyên nhân nào.

Không có trường hợp TEE nào được phát hiện từ nghiên cứu lâm sàng đối với SAA kháng trị, tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ của những biến cố này trong nhóm bệnh nhân này do hạn chế số lượng bệnh nhân bị phơi nhiễm. Vì liều cao nhất cho phép được chỉ định cho bệnh nhân bị SAA (150 mg/ngày) và do bản chất của phản ứng, dự kiến TEEs có thể xảy ra ở nhóm bệnh nhân này.

Không nên dùng eltrombopag ở bệnh nhân bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP) có suy gan (điểm số Child-Pugh  $\geq 5$ ) trừ khi lợi ích dự kiến vượt trội hơn nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cửa đã xác định. Khi việc điều trị được xem là thích hợp, cần thận trọng khi dùng eltrombopag cho bệnh nhân suy gan (xem phần *Liều dùng và cách dùng* và *Phản ứng bất lợi*).

### Chảy máu sau khi ngừng điều trị bằng eltrombopag

Giảm tiểu cầu có thể sẽ xảy ra lại ở bệnh nhân bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP) sau khi ngừng điều trị bằng eltrombopag. Sau khi ngừng dùng eltrombopag, số lượng tiểu cầu trở về mức ban đầu trong vòng 2 tuần ở đa số bệnh nhân làm tăng nguy cơ chảy máu và trong một số trường hợp có thể dẫn đến chảy máu. Nguy cơ này tăng lên nếu ngừng điều trị bằng eltrombopag khi có sự hiện diện của thuốc chống đông hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu. Khuyến cáo rằng nếu ngừng điều trị bằng eltrombopag, bắt đầu lại điều trị ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (tự phát) theo hướng dẫn điều trị hiện tại. Điều trị nội khoa bổ sung có thể bao gồm ngừng điều trị bằng thuốc chống đông và/hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu, đảo ngược sự chống đông, hoặc hỗ trợ tiểu cầu. Phải theo dõi số lượng tiểu cầu hàng tuần trong 4 tuần sau khi ngừng điều trị bằng eltrombopag.

### 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 các sợi reticulin trong tủy xương. Ý nghĩa của phát hiện này, cũng như với các chất đồng vận thụ thể thrombopoietin (TPO-R) khác, chưa được xác định.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng eltrombopag, cần kiểm tra chặt chẽ xét nghiệm kính phết máu ngoại biên để xác định mức ban đầu của các bất thường về hình thái học tế bào. Sau khi xác định một liều eltrombopag ổn định, nên thực hiện xét nghiệm công thức máu toàn phần có phân loại số lượng bạch cầu (WBC) mỗi tháng. Nếu quan sát thấy các tế bào chưa trưởng thành hoặc tế bào loạn sản, cần kiểm tra xét nghiệm kính phết máu ngoại biên đối với những bất thường về hình thái học mới hoặc nặng hơn (ví dụ hồng cầu hình giọt nước và hồng cầu có nhân, bạch cầu chưa trưởng thành) hoặc giảm tế bào máu. Nếu bệnh nhân phát triển các bất thường về hình thái học mới hoặc nặng hơn hoặc giảm tế bào máu, nên ngừng điều trị bằng eltrombopag và nên xem xét sinh thiết tủy xương, bao gồm nhuộm đối với sự xơ hóa.

### Tiến triển của hội chứng loạn sản tủy (MDS) hiện có

Có mối quan tâm về mặt lý thuyết rằng các chất chủ vận TPO-R có thể kích thích sự tiến triển của các khối u ác tính về huyết học hiện có như hội chứng loạn sản tủy. Các chất đồng vận TPO-R là các yếu tố tăng trưởng dẫn đến sự mở rộng tế bào tiền thân tạo tiểu cầu, biệt hóa và sản xuất tiểu cầu. TPO-R được biểu hiện chủ yếu trên bề mặt các tế bào dòng tủy.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với một chất đồng vận TPO-R ở bệnh nhân bị hội chứng loạn sản tủy (MDS), các trường hợp tăng thoáng qua về số lượng nguyên bào và các trường hợp tiến triển bệnh MDS đến bệnh bạch cầu tủy cấp (AML) đã được báo cáo.

Việc chẩn đoán ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP) hoặc thiếu máu bất sản nặng (SAA) ở bệnh nhân người lớn và người cao tuổi cần được xác định bằng cách loại trừ các thực thể lâm sàng khác có biểu hiện giảm tiểu cầu, đặc biệt là phải loại trừ chẩn đoán hội chứng loạn sản tủy. Cần xem xét thực hiện hút và sinh thiết tủy xương trong tiến trình bệnh và điều trị, đặc biệt là ở bệnh nhân trên 60 tuổi - những người có triệu chứng toàn thân hoặc các dấu hiệu bất thường như tăng nguyên bào máu ngoại biên.

Hiệu quả và độ an toàn của Revolade chưa được xác định để điều trị giảm tiểu cầu do hội chứng loạn sản tủy. Không nên dùng Revolade ngoài các nghiên cứu lâm sàng để điều trị giảm tiểu cầu do hội chứng loạn sản tủy.

### Bất thường về di truyền học tế bào và tiến triển đến hội chứng loạn sản tủy (MDS)/bệnh bạch cầu tủy cấp (AML) ở bệnh nhân bị thiếu máu bất sản nặng (SAA)

Bất thường về di truyền học tế bào được biết là xảy ra ở bệnh nhân bị thiếu máu bất sản nặng (SAA). Không rõ liệu eltrombopag có làm tăng nguy cơ bất thường về di truyền học tế bào ở

bệnh nhân bị thiếu máu bất sản nặng hay không. Trong nghiên cứu lâm sàng pha II về thiếu máu bất sản nặng kháng trị với eltrombopag với liều khởi đầu 50 mg/ngày (tăng mỗi 2 tuần lên tối đa 150 mg/ngày) (ELT112523), tỷ lệ các bất thường mới về di truyền học tế bào được quan sát thấy ở 17,1% bệnh nhân người lớn [7/41 (4 trong số đó có thay đổi nhiễm sắc thể số 7)]. Thời gian trung vị trong khi nghiên cứu đến khi có một bất thường về di truyền học tế bào là 2,9 tháng.

Trong nghiên cứu lâm sàng pha II về thiếu máu bất sản nặng kháng trị với eltrombopag ở liều 150 mg/ngày (với những thay đổi liên quan đến chủng tộc hoặc tuổi tác như đã nêu) (ELT116826), tỷ lệ mới bất thường về tế bào học được quan sát thấy ở 22,6% bệnh nhân người lớn [7/31 (trong đó có 3 bệnh nhân có những thay đổi ở nhiễm sắc thể số 7)]. Tất cả 7 bệnh nhân đều có hệ thống tế bào học bình thường tại thời điểm ban đầu. Sáu bệnh nhân có bất thường về di truyền tế bào học ở tháng thứ 3 khi dùng eltrombopag và một bệnh nhân có bất thường về di truyền tế bào học ở tháng thứ 6.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với eltrombopag trong thiếu máu bất sản nặng, 4% bệnh nhân (5/133) được chẩn đoán bị hội chứng loạn sản tủy. Thời gian trung vị đến khi chẩn đoán là 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị bằng eltrombopag.

Đối với những bệnh nhân bị thiếu máu bất sản nặng kháng trị với liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó, hoặc điều trị mạnh trước đó bằng liệu pháp ức chế miễn dịch, khuyến cáo nên kiểm tra tủy xương bằng cách hút tủy xương để xét nghiệm di truyền tế bào học trước khi bắt đầu dùng eltrombopag, lúc 3 tháng điều trị và 6 tháng sau đó. Nếu phát hiện các bất thường mới về di truyền học tế bào, cần phải đánh giá liệu việc tiếp tục dùng eltrombopag có thích hợp hay không.

#### Thay đổi thị giác

Đục thủy tinh thể đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu về độc tính của eltrombopag ở loài gặm nhấm (xem phần *Dữ liệu an toàn phi lâm sàng*). Trong các nghiên cứu đối chứng ở những bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C giảm tiêu cầu điều trị bằng interferon (n = 1.439), tiến triển của đục thủy tinh thể ban đầu sẵn có hoặc biến cố đục thủy tinh thể xảy ra ở nhóm dùng eltrombopag là 8% và ở nhóm dùng giả dược là 5%. Các trường hợp xuất huyết võng mạc, hầu hết ở mức 1 hoặc 2, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C dùng interferon, ribavirin và eltrombopag (2% ở nhóm eltrombopag và 2% ở nhóm dùng giả dược). Xuất huyết xảy ra trên bề mặt của võng mạc (preretinal), dưới võng mạc (subretinal), hoặc trong mô võng mạc. Khuyến cáo theo dõi mắt bệnh nhân thường xuyên.

#### Kéo dài khoảng QT/khoảng QT hiệu chỉnh (QTc)

Một nghiên cứu về khoảng QTc ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều 150 mg eltrombopag mỗi ngày đã không cho thấy ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến sự tái cực của tim. Sự kéo dài khoảng QTc đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân bị ban xuất huyết giảm tiêu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP). Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của các biến cố kéo dài khoảng QTc này.

#### Mất đáp ứng với eltrombopag

Việc mất đáp ứng hoặc không duy trì được đáp ứng tiêu cầu với điều trị bằng eltrombopag trong khoảng liều khuyến cáo nên thúc đẩy tìm kiếm các yếu tố nguyên nhân, bao gồm tăng reticulatin tủy xương.

#### Nhóm bệnh nhân trẻ em

Các cảnh báo và thận trọng ở trên về ban xuất huyết giảm tiêu cầu miễn dịch (tự phát) (ITP) cũng áp dụng cho nhóm bệnh nhân trẻ em.

### Ảnh hưởng đến các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Eltrombopag bị nhuộm màu cao và do đó có khả năng ảnh hưởng đến một số xét nghiệm trong phòng thí nghiệm. Sự biến màu huyết thanh và ảnh hưởng đến xét nghiệm tổng bilirubin và creatinine đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Revolade. Nếu các kết quả phòng thí nghiệm và quan sát lâm sàng không nhất quán, xét nghiệm lại bằng phương pháp khác có thể giúp xác định tính hợp lệ của kết quả.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

### Ảnh hưởng của eltrombopag đến các thuốc khác

#### Thuốc ức chế HMG CoA reductase

Dùng eltrombopag 75 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày với một liều đơn 10 mg rosuvastatin là cơ chất của OATP1B1 (polypeptide vận chuyển anion hữu cơ - organic anion transporting polypeptide, OATP) và BCRP (protein kháng ung thư vú - breast cancer resistance protein) cho 39 đối tượng người lớn khỏe mạnh đã làm tăng  $C_{max}$  (nồng độ cao nhất trong huyết tương) của rosuvastatin 103% (khoảng tin cậy (CI) 90%: 82%, 126%) và AUC (diện tích dưới đường cong)<sub>0-∞</sub> 55% (khoảng tin cậy 90%: 42%, 69%). Tương tác cũng được dự kiến với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, bao gồm atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin và simvastatin. Khi dùng đồng thời với eltrombopag, nên xem xét giảm liều statin và theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi của statin (xem phần *Đặc tính dược động học*).

#### Cơ chất của OATP1B1 và BCRP

Cần thận trọng khi dùng đồng thời eltrombopag và cơ chất của OATP1B1 (ví dụ methotrexate) và BCRP (ví dụ topotecan và methotrexate) (xem phần *Đặc tính dược động học*).

#### Cơ chất của cytochrome P450

Trong các nghiên cứu sử dụng microsom gan người, eltrombopag (lên đến 100  $\mu$ M) cho thấy không có sự ức chế *in vitro* các enzym CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, và 4A9/11 và là thuốc ức chế CYP2C8 và CYP2C9 như được đo bằng cách sử dụng paclitaxel và diclofenac làm cơ chất thăm dò. Sử dụng eltrombopag 75 mg, 1 lần/ngày trong 7 ngày cho 24 đối tượng nam giới khỏe mạnh không ức chế hoặc gây cảm ứng sự chuyển hóa cơ chất thăm dò đối với 1A2 (caffeine), 2C19 (omeprazole), 2C9 (flurbiprofen) hoặc 3A4 (midazolam) ở người. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được dự kiến khi eltrombopag và cơ chất của CYP450 được dùng đồng thời (xem phần *Đặc tính dược động học*).

#### Thuốc ức chế HCV protease

Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời eltrombopag với telaprevir hoặc boceprevir. Dùng đồng thời một liều đơn eltrombopag 200 mg với telaprevir 750 mg mỗi 8 giờ không làm thay đổi nồng độ telaprevir trong huyết tương.

Dùng đồng thời một liều đơn eltrombopag 200 mg với boceprevir 800 mg mỗi 8 giờ không làm thay đổi AUC<sub>(0-t)</sub> của boceprevir trong huyết tương nhưng làm tăng  $C_{max}$  20%, và làm giảm  $C_{min}$  (nồng độ thấp nhất trong huyết tương) 32%. Ý nghĩa lâm sàng của việc giảm  $C_{min}$  chưa được xác định, khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng và xét nghiệm về sự ức chế HCV.

### Ảnh hưởng của các thuốc khác đến eltrombopag

#### Ciclosporin

Giảm nồng độ eltrombopag đã được quan sát thấy khi dùng đồng thời với 200 mg và 600 mg ciclosporin (thuốc ức chế BCRP (protein kháng ung thư vú)). Dùng đồng thời với 200 mg

ciclosporin làm giảm  $C_{max}$  (nồng độ cao nhất trong huyết tương) của eltrombopag 25% và làm giảm AUC (diện tích dưới đường cong) inf của eltrombopag 18%. Dùng đồng thời với 600 mg ciclosporin làm giảm  $C_{max}$  của eltrombopag 39% và làm giảm  $AUC_{inf}$  của eltrombopag 24%. Điều chỉnh liều eltrombopag được cho phép trong quá trình điều trị dựa trên số lượng tiểu cầu của bệnh nhân (xem phần *Liều dùng và cách dùng*). Nên theo dõi số lượng tiểu cầu ít nhất mỗi tuần trong 2 đến 3 tuần khi dùng đồng thời eltrombopag với ciclosporin. Có thể cần phải tăng liều eltrombopag dựa trên số lượng tiểu cầu này.

#### Cation đa hóa trị (Chelat hóa)

Eltrombopag chelat hóa với cation đa hóa trị như sắt, calci, magesi, nhôm, selen và kẽm. Sử dụng một liều đơn eltrombopag 75 mg với thuốc kháng acid có chứa cation đa hóa trị (1524 mg nhôm hydroxide và 1425 mg magesi carbonate) làm giảm  $AUC_{0-\infty}$  của eltrombopag trong huyết tương 70% (khoảng tin cậy 90%: 64%, 76%) và làm giảm  $C_{max}$  của eltrombopag trong huyết tương 70% (khoảng tin cậy 90%: 62%, 76%). Nên dùng eltrombopag ít nhất 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng bất kỳ sản phẩm nào như thuốc kháng acid, các sản phẩm từ sữa, hoặc các chất bổ sung khoáng chất chứa cation đa hóa trị để tránh làm giảm đáng kể sự hấp thu eltrombopag do sự chelat hóa (xem phần *Liều dùng và cách dùng* và *Đặc tính dược động học*).

#### Lopinavir/ritonavir

Dùng đồng thời eltrombopag với lopinavir/ritonavir có thể làm giảm nồng độ eltrombopag. Một nghiên cứu ở 40 người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy sử dụng đồng thời một liều đơn eltrombopag 100 mg với liều lặp lại của lopinavir/ritonavir 400/100 mg, 2 lần/ngày dẫn đến giảm  $AUC_{inf}$  của eltrombopag trong huyết tương 17% (khoảng tin cậy 90%: 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 xử trí nội khoa thích hợp về liều eltrombopag khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị bằng 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 (xem phần *Đặc tính dược động học*). Các thuốc ức chế hoặc gây cảm ứng một loại enzym không chắc 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 fluvoxamine) hoặc làm giảm nồng độ eltrombopag (ví dụ rifampicin).

#### Thuốc ức chế HCV protease

Kết quả của một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc về dược động học (PK) cho thấy việc sử dụng đồng thời liều lặp lại của boceprevir 800 mg mỗi 8 giờ hoặc telaprevir 750 mg mỗi 8 giờ với một liều đơn eltrombopag 200 mg không làm thay đổi nồng độ eltrombopag trong huyết tương ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng.

#### Các thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP)

Các thuốc được sử dụng trong điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch kết hợp với eltrombopag trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm corticosteroid, danazol, và/hoặc azathioprine, immunoglobulin (globulin miễn dịch) tiêm tĩnh mạch (IVIG), và anti-D immunoglobulin. Nên theo dõi số lượng tiểu cầu khi kết hợp eltrombopag với các thuốc khác trong điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch để tránh số lượng tiểu cầu nằm ngoài phạm vi được khuyến cáo (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

#### Tương tác với thức ăn

Sử dụng viên nén hoặc bột pha hỗn dịch uống eltrombopag với một bữa ăn nhiều 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 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau bữa ăn nhiều calci hoặc với thức ăn có hàm lượng calci thấp [ $< 50$  mg calci] không làm thay đổi nồng độ eltrombopag trong huyết tương ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

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

Dùng một liều đơn eltrombopag 25 mg dưới dạng bột pha hỗn dịch uống với một bữa ăn nhiều calci, chất béo vừa phải và lượng calo vừa phải làm giảm  $AUC_{0-\infty}$  trung bình của eltrombopag trong huyết tương 75% và làm giảm  $C_{max}$  trung bình của eltrombopag trong huyết tương 79%. Sự giảm nồng độ này đã giảm đi khi dùng một liều đơn bột pha hỗn dịch uống eltrombopag 25 mg 2 giờ trước bữa ăn nhiều calci ( $AUC_{0-\infty}$  trung bình giảm 20% và  $C_{max}$  trung bình giảm 14%).

Thực phẩm có hàm lượng calci thấp ( $< 50$  mg calci) bao gồm trái cây, thịt heo nạc, thịt bò và nước trái cây không được tăng cường (không có calci, magnesi, sắt), sữa đậu nành không được tăng cường và ngũ cốc không được tăng cường không ảnh hưởng có ý nghĩa đến nồng độ eltrombopag trong huyết tương, bất kể hàm lượng calo và chất béo (xem phần *Liều dùng và cách dùng và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

#### **Tính tương kỵ**

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

### **KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu hoặc dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng eltrombopag ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với sinh sản (xem phần *Dữ liệu an toàn phi lâm sàng*). Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người.

Không khuyến cáo dùng Revolade trong khi mang thai.

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

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

#### Cho con bú

Không rõ liệu eltrombopag/các chất chuyển hóa có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy eltrombopag có khả năng được tiết vào sữa (xem phần *Dữ liệu an toàn phi lâm sàng*); do đó không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Cần phải quyết định có nên ngừng cho con bú hay tiếp tục/tránh điều trị bằng Revolade, có tính đến lợi ích của việc cho con bú sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho người phụ nữ.

#### Khả năng sinh sản

Khả năng sinh sản ở chuột cống đực hoặc cái không bị ảnh hưởng ở mức phơi nhiễm tương đương với mức phơi nhiễm ở người. Tuy nhiên, không thể loại trừ nguy cơ đối với người (xem phần *Dữ liệu an toàn phi lâm sàng*).

## ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Eltrombopag có ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần chú ý ghi nhớ tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ tác dụng không mong muốn của eltrombopag, bao gồm chóng mặt và thiếu tỉnh táo, 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.

## PHẢN ỨNG BẤT LỢI

### Tóm tắt hồ sơ về an toàn

#### Giảm tiểu cầu miễn dịch ở bệnh nhân người lớn và trẻ em

Độ an toàn của Revolade đã được đánh giá bằng cách sử dụng các nghiên cứu gộp mù đôi, đối chứng với giả dược, TRA100773A và B, TRA102537 (RAISE) và TRA113765, trong đó 403 bệnh nhân đã dùng Revolade và 179 bệnh nhân đã dùng giả dược, ngoài các dữ liệu từ các nghiên cứu nhãn mở đã hoàn thành là TRA108057, TRA105325 (EXTEND) và TRA112940. Các bệnh nhân đã dùng thuốc nghiên cứu đến 8 năm (trong nghiên cứu EXTEND). Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng quan trọng nhất là độc tính đối với gan và biến cố huyết khối/thuyên tắc huyết khối. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất xảy ra ở ít nhất 10% bệnh nhân bao gồm buồn nôn, tiêu chảy và tăng alanine aminotransferase.

Độ an toàn của Revolade ở bệnh nhân trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi) bị giảm tiểu cầu miễn dịch được điều trị trước đây đã được chứng minh trong 2 nghiên cứu. PETIT2 (TRA115450) là một nghiên cứu 2 phần, mù đôi, nhãn mở, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên 2:1 và được dùng Revolade (n=63) hoặc giả dược (n=29) trong tối đa 13 tuần trong giai đoạn phân ngẫu nhiên của nghiên cứu. PETIT1 (TRA108062) là một nghiên cứu 3 phần, đoàn hệ so le, nhãn mở, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên 2:1 và được dùng Revolade (n=44) hoặc giả dược (n=21) trong tối đa 7 tuần. Hồ sơ của các phản ứng bất lợi tương đương với hồ sơ các phản ứng đã gặp ở người lớn với một số phản ứng bất lợi bổ sung, được đánh dấu ♦ trong bảng dưới đây. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở các bệnh nhân trẻ em từ 1 tuổi trở lên bị giảm tiểu cầu miễn dịch ( $\geq 3\%$  và lớn hơn so với giả dược) là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm mũi họng, ho, sốt, đau bụng, đau miệng-họng, đau răng và sổ mũi.

#### Thiếu máu bất sản nặng ở bệnh nhân người lớn

Độ an toàn của eltrombopag trong thiếu máu bất sản nặng đã được đánh giá trong một nghiên cứu đơn nhóm, nhãn mở (N = 43) trong đó 11 bệnh nhân (26%) được điều trị > 6 tháng và 7 bệnh nhân (21%) được điều trị > 1 năm. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng quan trọng nhất là giảm bạch cầu trung tính có sốt và nhiễm khuẩn huyết/nhiễm khuẩn. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất xảy ra ở ít nhất 10% bệnh nhân bao gồm nhức đầu, chóng mặt, ho, đau miệng-họng, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, tăng transaminase, đau khớp, đau ở các chi, mệt mỏi và sốt.

#### Danh sách các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu về giảm tiểu cầu miễn dịch ở người lớn (N=763), các nghiên cứu về giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em (N=171), các nghiên cứu về HCV (N=1.520), các nghiên cứu về thiếu máu bất sản nặng (SAA) (N=43) và các báo cáo hậu mãi được liệt kê dưới đây theo nhóm hệ cơ quan theo MedDRA và theo tần suất. Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được xếp theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng thường gặp nhất. Phân loại tần suất tương ứng đối với mỗi phản ứng bất lợi của thuốc dựa trên quy ước sau đây (CIOMS III): rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến < 1/10); ít gặp

( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

**Nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP)**

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Viêm mũi họng*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên*
	Thường gặp	Viêm họng, cúm, herpes miệng, viêm phổi, viêm xoang, viêm amidan, nhiễm khuẩn đường hô hấp, viêm lợi
	Ít gặp	Nhiễm khuẩn da
U tân sinh lành tính, ác tính và không đặc hiệu (bao gồm u nang và polyp)	Ít gặp	Ung thư trực tràng-đại tràng xích-ma
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, giảm số lượng bạch cầu
	Ít gặp	Hồng cầu không đều, thiếu máu tan máu, tủy bào huyết, tăng số lượng bạch cầu dĩa trung tính, hiện diện tủy bào, tăng số lượng tiểu cầu, tăng hemoglobin
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Giảm kali máu, giảm sự ngon miệng, tăng acid uric máu
	Ít gặp	Chán ăn, bệnh gút, giảm calci máu
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm
	Ít gặp	Vô cảm, thay đổi tâm trạng, đấm nước mắt

Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Dị cảm, giảm cảm giác, buồn ngủ, đau nửa đầu (migraine)
	Ít gặp	Run, rối loạn thăng bằng, loạn cảm, liệt nhẹ nửa người, đau nửa đầu có tiền triệu, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn lời nói, bệnh thần kinh do nhiễm độc, nhức đầu do mạch máu
Rối loạn mắt	Thường gặp	Khô mắt, nhìn mờ, đau mắt, giảm thị lực
	Ít gặp	Đục thủy tinh thể, loạn thị, đục thủy tinh thể lớp vỏ, tăng chảy nước mắt, bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, suy giảm thị lực, xét nghiệm thị lực bất thường, viêm bờ mi, viêm giác-kết mạc khô
Rối loạn tai và mê đạo	Thường gặp	Đau tai, chóng mặt
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhịp tim nhanh, nhồi máu cơ tim cấp, rối loạn tim mạch, xanh tím, nhịp tim nhanh xoang, khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ
Rối loạn mạch	Thường gặp	Huyết khối tĩnh mạch sâu, khối tụ máu, nóng bưng
	Ít gặp	Nghẽn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối nông, đỏ bưng mặt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp	Ho*
	Thường gặp	Đau miệng-họng, sổ mũi*
	Ít gặp	Nghẽn mạch phổi, nhồi máu phổi, khó chịu ở mũi, phỏng rộp miệng-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*, nôn, đau bụng*, xuất huyết miệng, đầy hơi * Rất thường gặp trong giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) ở trẻ em
	Ít gặp	Khô miệng, đau lưỡi, nhạy cảm đau ở bụng, phân đổi màu, ngộ độc thức ăn, đại tiện nhiều lần, nôn ra máu, khó chịu ở miệng
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Tăng alanine aminotransferase <sup>†</sup>
	Thường gặp	Tăng aspartate aminotransferase <sup>†</sup> , 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, đốm xuất huyết
	Ít gặp	Nổi mề đay, bệnh da, đỏ mề đay lạnh, ban đỏ, bệnh nhiễm melanin, rối loạn sắc tố, da đổi màu, da tróc vảy
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau cơ, co thắt cơ, đau cơ xương, đau xương, đau lưng
	Ít gặp	Yếu cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Protein niệu, tăng creatinin máu, bệnh vi mạch huyết khối với suy thận <sup>†</sup>
	Ít gặp	Suy thận, bạch cầu niệu, viêm thận lupus, tiểu đêm, urê máu tăng, tỷ lệ protein/creatinin niệu tăng
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Thường gặp	Rong kinh
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Thường gặp	Sốt*, đau ngực, suy nhược * Rất thường gặp trong giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) ở trẻ em
	Ít gặp	Cảm giác nóng, xuất huyết tại vị trí chọc mạch, cảm giác bồn chồn, viêm vết thương, khó chịu, cảm giác có dị vật
Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng phosphatase kiềm trong máu
	Ít gặp	Tăng albumin máu, tăng protein toàn phần, giảm albumin máu, tăng pH nước tiểu
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật	Ít gặp	Cháy nắng

\* Các phản ứng bất lợi bổ sung được quan sát thấy trong các nghiên cứu ở trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi).

<sup>†</sup> Tăng alanine aminotransferase và aspartate aminotransferase có thể xảy ra đồng thời, mặc dù ở tần suất thấp hơn.

<sup>‡</sup> Thuật ngữ được hợp thành nhóm với các thuật ngữ ưu tiên gồm tổn thương thận cấp và suy thận

**Nhóm bệnh nhân nghiên cứu thiếu máu bất sản nặng (SAA)**

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính, nhồi máu lách
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Quá tải sắt, giảm sự ngon miệng, hạ đường huyết, tăng sự ngon miệng
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Lo âu, 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 ở mắt, nhìn mờ, suy giảm thị lực, hiện tượng ruồi bay
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp	Ho, đau miệng-họng, sổ mũi
	Thường gặp	Chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy, buồn nôn, chảy máu lợi răng, đau bụng
	Thường gặp	Phồng rộp niêm mạc miệng, đau miệng, nôn, khó chịu ở bụng, táo bón, chướng bụng, khó nuốt, phân đổi màu, sưng lưỡi, rối loạn nhu động dạ dày-ruột, đầy hơi
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Tăng transaminase
	Thường gặp	Tăng bilirubin máu, vàng da
	Không rõ	Tổn thương gan do thuốc* * Các trường hợp tổn thương gan do thuốc đã được báo cáo ở bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) và nhiễm virus viêm gan C (HCV)
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Đốm xuất huyết, phát ban, ngứa, nổi mề đay, tổn thương da, ban dát
	Không rõ	Da đổi màu, tăng sắc tố da
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp, đau ở các chi, co thắt cơ
	Thường gặp	Đau lưng, đau cơ, đau xương
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Nước tiểu có màu sắc bất thường
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi, sốt, ớn lạnh
	Thường gặp	Suy nhược, phù ngoại biên, khó chịu
Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng creatine phosphokinase trong máu

### Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

#### Biến cố huyết khối/biến cố thuyên tắc huyết khối (TEE)

Trong 3 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng và 2 nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng ở những bệnh nhân người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch dùng eltrombopag (n = 446), 17 bệnh nhân đã gặp tổng cộng 19 biến cố thuyên tắc huyết khối (TEE), bao gồm (theo thứ tự giảm dần) huyết khối tĩnh mạch sâu (n = 6), nghẽn mạch phổi (n = 6), nhồi máu cơ tim cấp (n = 2), nhồi máu não (n = 2), nghẽn mạch (n = 1) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

Trong một nghiên cứu đối chứng với giả dược (n = 288, nhóm bệnh nhân nghiên cứu về độ an toàn) sau 2 tuần điều trị để chuẩn bị cho các thủ thuật xâm lấn, 6 trong số 143 bệnh nhân người lớn (4%) bị bệnh gan mạn tính dùng eltrombopag đã gặp 7 biến cố thuyên tắc huyết khối của hệ thống tĩnh mạch cửa và 2 trong số 145 bệnh nhân (1%) ở nhóm dùng giả dược đã gặp 3 biến cố thuyên tắc huyết khối. 5 trong số 6 bệnh nhân được điều trị bằng eltrombopag đã gặp biến cố thuyên tắc huyết khối với số lượng tiểu cầu > 200.000/ $\mu$ l.

Không có yếu tố nguy cơ đặc biệt nào được xác định ở những bệnh nhân đã gặp biến cố thuyên tắc huyết khối ngoại trừ số lượng tiểu cầu  $\geq$  200.000/ $\mu$ l (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

Trong các nghiên cứu có đối chứng ở bệnh nhân nhiễm HCV giảm tiểu cầu (n = 1.439), 38 trong số 955 bệnh nhân (4%) được điều trị bằng eltrombopag đã gặp biến cố thuyên tắc huyết khối và 6 trong số 484 bệnh nhân (1%) ở nhóm dùng giả dược đã gặp biến cố thuyên tắc huyết khối. Huyết khối tĩnh mạch cửa là biến cố thuyên tắc huyết khối thường gặp nhất ở cả hai nhóm điều trị (2% ở những bệnh nhân được điều trị bằng eltrombopag so với < 1% đối với giả dược) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*). Những bệnh nhân có nồng độ albumin thấp ( $\leq$  35 g/l) hoặc điểm số mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (Model for end-stage liver disease (MELD))  $\geq$  10 có nguy cơ bị biến cố thuyên tắc huyết khối cao hơn gấp 2 lần so với những người có nồng độ albumin cao hơn; những bệnh nhân  $\geq$  60 tuổi có nguy cơ bị biến cố thuyên tắc huyết khối cao hơn gấp 2 lần so với bệnh nhân trẻ tuổi.

#### Độc tính đối với gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với eltrombopag về giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính, đã quan sát thấy tăng ALT, AST và bilirubin huyết thanh (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

Những phát hiện này hầu hết là nhẹ (độ 1-2), có hồi phục và không kèm theo các triệu chứng có ý nghĩa lâm sàng cho thấy suy giảm chức năng gan. Trong 3 nghiên cứu đối chứng với giả dược ở người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính, 1 bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược và 1 bệnh nhân ở nhóm dùng eltrombopag đã có bất thường xét nghiệm chức năng gan độ 4. Trong 2 nghiên cứu đối chứng với giả dược ở các bệnh nhân trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi) bị giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính, ALT  $\geq$  3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) đã được báo cáo theo thứ tự là 4,7% ở nhóm dùng eltrombopag và 0% ở nhóm dùng giả dược.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân nhiễm HCV, ALT hoặc AST  $\geq$  3 lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo theo thứ tự ở 34% của nhóm dùng eltrombopag và 38% của nhóm dùng giả dược. Hầu hết bệnh nhân dùng eltrombopag kết hợp với liệu pháp peginterferon/ribavirin sẽ bị tăng bilirubin máu gián tiếp. Nhìn chung, bilirubin toàn phần  $\geq$  1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo ở 76% của nhóm dùng eltrombopag và 50% của nhóm dùng giả dược.

Trong nghiên cứu đơn nhóm, pha III kháng trị đơn trị liệu, ALT hoặc AST đồng thời > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường với bilirubin toàn phần (gián tiếp) > 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo ở 5% bệnh nhân. Bilirubin toàn phần > 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra ở 14% bệnh nhân.



### Giảm tiểu cầu sau khi ngừng điều trị

Trong 3 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng về giảm tiểu cầu miễn dịch, đã ghi nhận giảm thoáng qua về số lượng tiểu cầu xuống mức thấp hơn so với ban đầu sau khi ngừng điều trị ở 8% của nhóm dùng eltrombopag và 8% của nhóm dùng giả dược (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

### Tăng reticulin tủy xương

Trong suốt chương trình, không có bệnh nhân nào có bằng chứng về bất thường tủy xương có ý nghĩa lâm sàng hoặc phát hiện lâm sàng cho thấy rối loạn chức năng tủy xương. Ở một số ít bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch, điều trị bằng eltrombopag đã bị ngừng do reticulin tủy xương (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

### Bất thường về di truyền tế bào học

Trong nghiên cứu lâm sàng pha II về thiếu máu bất sản nặng kháng trị với eltrombopag ở liều khởi đầu 50 mg/ngày (tăng dần sau mỗi 2 tuần đến tối đa 150 mg/ngày) (ELT112523), tỷ lệ các bất thường mới về di truyền học tế bào đã được quan sát thấy ở 17,1% bệnh nhân người lớn [7/41 (trong đó 4 người có thay đổi về nhiễm sắc thể số 7)]. Thời gian trung vị trong khi nghiên cứu đến khi có bất thường về di truyền học tế bào là 2,9 tháng.

Trong nghiên cứu lâm sàng pha II về thiếu máu bất sản nặng kháng trị với eltrombopag ở liều 150 mg/ngày (với các thay đổi liên quan đến chủng tộc hoặc tuổi như đã chỉ định) (ELT116826), tỷ lệ các bất thường mới về di truyền học tế bào đã được quan sát thấy ở 22,6% bệnh nhân người lớn [7/31 (trong đó 3 người có sự thay đổi về nhiễm sắc thể số 7)]. Tất cả 7 bệnh nhân có di truyền học tế bào bình thường lúc ban đầu. 6 bệnh nhân có bất thường về di truyền học tế bào ở tháng thứ 3 của trị liệu bằng eltrombopag và 1 bệnh nhân có **bất thường về di truyền học tế bào** ở tháng thứ 6.

### Bệnh ác tính về huyết học

Trong nghiên cứu đơn nhóm, nhãn mở về thiếu máu bất sản nặng, 3 bệnh nhân (7%) được chẩn đoán bị hội chứng loạn sản tủy (MDS) sau khi điều trị bằng eltrombopag, trong 2 nghiên cứu đang tiến hành (ELT116826 và ELT116643), 1 trong số 28 bệnh nhân (4%) và 1 trong số 62 bệnh nhân (2%) đã được chẩn đoán bị hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu tủy cấp (AML) trong mỗi nghiên cứu.

## QUÁ LIỀU VÀ 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, nên xem xét dùng đường uống một chế phẩm chứa cation kim loại như calci, nhôm, hoặc các chế phẩm magnesi để chelat hóa eltrombopag và do đó hạn chế hấp thu. Nên theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu. Nên khởi đầu điều trị lại với eltrombopag theo khuyến cáo liều dùng và cách dùng (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có một báo cáo quá liều trong đó bệnh nhân uống 5000 mg eltrombopag. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo bao gồm phát ban nhẹ, nhịp tim chậm thoáng qua, tăng ALT và AST, và mệt mỏi. 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/ $\mu$ l ở ngày 18 sau khi dùng thuốc và số lượng tiểu cầu tối đa là 929.000/ $\mu$ l. Tất cả các biến cố đều được giải quyết mà không có di chứng sau khi điều trị.

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.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Các tác nhân chống chảy máu, chất cầm máu hệ thống khác.

**Mã ATC:** B02BX 05.

### Cơ chế tác động

TPO là cytokine 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 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 hết với sự truyền đạt tín hiệu của thrombopoietin (TPO) nội sinh, mà điều này kích thích sự tăng sinh và biệt hóa từ các tế bào tiền thân của tủy xương.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Dược động học

Dữ liệu nồng độ theo thời gian của eltrombopag trong huyết tương được thu thập ở 88 bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch trong các nghiên cứu TRA100773A và TRA100773B được kết hợp với dữ liệu từ 111 đối tượng người lớn khỏe mạnh trong phân tích dược động học quần thể. Ước tính  $AUC_{(0-t)}$  và  $C_{max}$  của eltrombopag trong huyết tương đối với bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch được trình bày (Bảng 3).

**Bảng 3. Giá trị trung bình hình học (khoảng tin cậy 95%) của các thông số dược động học của eltrombopag trong huyết tương ở trạng thái ổn định trên người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch**

Liều eltrombopag, 1 lần/ngày	N	$AUC_{(0-t)}^a$ , $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{ml}$	$C_{max}^a$ , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a  $AUC_{(0-t)}$  và  $C_{max}$  dựa trên ước tính dược động học quần thể hậu kiểm (post-hoc).

### 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 phần *Liều dùng và cách dùng*). 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%), chủ yếu với albumin. Eltrombopag là cơ chất cho BCRP, nhưng không là cơ chất cho P-glycoprotein hay OATP1B1.

### Chuyển hóa sinh học

Eltrombopag được chuyển hóa chủ yếu qua sự phân cắt, oxy hóa và liên hợp với acid glucuronic, glutathione, hoặc cysteine. Trong nghiên cứu gắn đồng vị phóng xạ ở người, eltrombopag chiếm

khoảng 64% AUC<sub>inf</sub> của carbon phóng xạ trong huyết tương. Các chất chuyển hóa chiếm số lượng nhỏ do sự glucuronide hóa và oxy hóa cũng được phát hiện. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy CYP1A2 và CYP2C8 chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa oxy hóa của eltrombopag. Uridine diphosphoglucuronyl transferase UGT1A1 và UGT1A3 chịu trách nhiệm cho sự glucuronide hóa và vi khuẩn trong đường tiêu hóa dưới có thể chịu trách nhiệm cho 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.

### **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 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.

Khoảng 21% liều eltrombopag có thể được chuyển hóa bằng cách oxy hóa. Các nghiên cứu trên microsome tế bào gan người xác định được CYP1A2 và CYP2C8 là các enzyme có vai trò oxy hóa eltrombopag. Eltrombopag không ức chế hoặc gây cảm ứng các enzym CYP dựa trên dữ liệu *in vitro* và *in vivo* (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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

Eltrombopag làm chelat hóa các cation đa hóa trị như sắt, calci, magnesi, nhôm, selen và kẽm (xem phần *Liều dùng và cách dùng và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy eltrombopag không phải là cơ chất đối với OATP1B1 là polypeptide vận chuyển anion hữu cơ nhưng nó là một chất ức chế chất vận chuyển này (giá trị IC<sub>50</sub> là 2,7 μM (1,2 μg/ml)). Các nghiên cứu *in vitro* cũng cho thấy eltrombopag là cơ chất và chất ức chế của protein kháng ung thư vú (BCRP) (giá trị IC<sub>50</sub> là 2,7 μM (1,2 μg/ml)).

### **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 liều đơn 50 mg, AUC<sub>0-∞</sub> của eltrombopag thấp hơn 32% đến 36% ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình và thấp hơn 60% ở bệnh nhân suy thận nặng so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Có sự biến thiên và trùng lặp đáng kể về nồng độ giữa các bệnh nhân suy thận và người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ eltrombopag (hoạt chất) không gắn kết đối với thuốc gắn kết protein cao này đã không được đo. Bệnh nhân bị suy chức năng thận nên thận trọng khi sử dụng eltrombopag và theo dõi chặt chẽ, ví dụ bằng cách xét nghiệm creatinin huyết thanh và/hoặc phân tích nước tiểu (xem phần *Liều dùng và cách*

*dùng*). Hiệu quả và độ an toàn của eltrombopag chưa được xác định ở những bệnh nhân bị cả suy thận và suy gan từ trung bình đến nặng.

### 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,  $AUC_{0-\infty}$  của eltrombopag cao hơn 41% ở bệnh nhân suy gan nhẹ và cao hơn 80% đến 93% ở bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Có sự trùng lặp và biến thiên đáng kể về nồng độ giữa các bệnh nhân suy gan và người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ eltrombopag (hoạt chất) không gắn kết đối với thuốc gắn kết protein cao này đã không được đo.

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 714 bệnh nhân suy gan (673 bệnh nhân nhiễm HCV và 41 bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do bệnh nguyên khác). Trong số 714 bệnh nhân, 642 bệnh nhân suy gan nhẹ, 67 bệnh nhân suy gan trung bình và 2 bệnh nhân suy gan nặng. So với những người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân suy gan nhẹ có giá trị  $AUC_{(0-t)}$  của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 111% (khoảng tin cậy 95%: 45% đến 283%) và bệnh nhân suy gan trung bình có giá trị  $AUC_{(0-t)}$  của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 183% (khoảng tin cậy 95%: 90% đến 459%).

Do đó, không nên sử dụng eltrombopag ở bệnh nhân bị giảm tiêu cầu miễn dịch có suy gan (điểm số Child-Pugh  $\geq 5$ ) trừ khi lợi ích dự kiến lớn hơn nguy cơ đã được xác định về huyết khối tĩnh mạch cửa (xem phần *Liều dùng và cách dùng* và *Cảnh báo và thận trọng*). Đối với bệnh nhân nhiễm HCV khởi đầu dùng eltrombopag với liều 25 mg, 1 lần/ngày (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

### Chủng tộc

Ảnh hưởng của chủng tộc Châu Á (như người Nhật, Trung Quốc, Đài Loan và Hàn quốc) 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 Châu Á) và 88 bệnh nhân ITP (18 bệnh nhân Châu Á). Dựa trên ước tính từ phân tích dược động học quần thể, những bệnh nhân ITP người Châu Á có giá trị  $AUC_{(0-t)}$  eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 49% so với bệnh nhân không phải người Châu Á, chủ yếu là người da trắng (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

### 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  $AUC_{(0-t)}$  eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 23% so với bệnh nhân ITP nam, khi chưa có hiệu chỉnh theo cho khác biệt trọng lượng cơ thể.

### Dân số trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi)

Dược động học của eltrombopag được đánh giá trên 168 bệnh nhân trẻ em bị ITP dùng 1 lần/ngày trong 2 nghiên cứu, TRA108062/PETIT và TRA115450/PETIT-2. Độ thanh thải biểu kiến của eltrombopag trong huyết tương sau khi uống (CL/F) tăng lên theo trọng lượng cơ thể. Ảnh hưởng của chủng tộc và giới tính đến ước tính CL/F của eltrombopag trong huyết tương là đồng nhất giữa bệnh nhân trẻ em và người lớn. Bệnh nhân trẻ em người châu Á bị giảm tiêu cầu miễn dịch có giá trị  $AUC_{(0-t)}$  của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 43% so với bệnh nhân không phải người châu Á. Bệnh nhân trẻ em nữ bị giảm tiêu cầu miễn dịch có giá trị  $AUC_{(0-t)}$  của eltrombopag trong huyết tương cao hơn khoảng 25% so với bệnh nhân nam.

Các thông số dược động học của eltrombopag trên các bệnh nhân nhi bị ITP được thể hiện trong bảng 4.

**Bảng 4. Giá trị trung bình hình học (khoảng tin cậy 95%) của các thông số dược động học của eltrombopag trong huyết tương ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch (phác đồ liều dùng 50 mg, 1 lần/ngày)**

Tuổi	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>tau</sub> (µg.giờ/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)

Dữ liệu trình bày dưới dạng trung bình nhân (Khoảng tin cậy (CI) 95%). AUC<sub>(0-t)</sub> và C<sub>max</sub> dựa trên ước tính dược động học dân số.

## NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

### Các nghiên cứu về giảm tiểu cầu miễn dịch (nguyên phát)

Hai nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược RAISE (TRA102537) và TRA100773B và 2 nghiên cứu nhãn mở REPEAT (TRA108057) và EXTEND (TRA105325) đã đánh giá độ an toàn và hiệu quả của eltrombopag ở bệnh nhân người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch được điều trị trước đây. Nhìn chung, eltrombopag được dùng cho 277 bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch trong ít nhất 6 tháng và 202 bệnh nhân trong ít nhất 1 năm.

### Các nghiên cứu mù đôi đối chứng với giả dược

RAISE: 197 bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch đã được chọn ngẫu nhiên 2:1 vào nhóm dùng eltrombopag (n=135) hoặc giả dược (n = 62), việc chọn ngẫu nhiên được phân tầng dựa trên tình trạng cắt lách, sử dụng các thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch lúc ban đầu và số lượng tiểu cầu ban đầu. Liều eltrombopag được điều chỉnh trong thời gian điều trị 6 tháng dựa trên số lượng tiểu cầu của từng bệnh nhân. Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng eltrombopag 50 mg. Từ ngày thứ 29 đến khi kết thúc điều trị, 15 đến 28% bệnh nhân điều trị bằng eltrombopag được duy trì ≤ 25 mg và 29 đến 53% bệnh nhân được điều trị 75 mg.

Ngoài ra, các bệnh nhân có thể giảm liều các thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch dùng đồng thời và được điều trị cứu nguy theo quy định của điều trị chuẩn của địa phương. Hơn một nửa số bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị đã có ≥ 3 liệu pháp giảm tiểu cầu miễn dịch trước đó và 36% đã có phẫu thuật cắt lách trước đó.

Số lượng tiểu cầu trung vị lúc ban đầu là 16.000/µl đối với cả hai nhóm điều trị và ở nhóm eltrombopag số lượng tiểu cầu được duy trì trên 50.000/µl ở tất cả các lần thăm khám trong khi điều trị bắt đầu từ ngày thứ 15; ngược lại, số lượng tiểu cầu trung vị ở nhóm dùng giả dược vẫn < 30.000/µl trong suốt nghiên cứu.

Đáp ứng về số lượng tiểu cầu từ 50.000-400.000/µl trong trường hợp không điều trị cứu nguy đã đạt được bởi nhiều bệnh nhân hơn đáng kể ở nhóm điều trị bằng eltrombopag trong thời gian

điều trị 6 tháng,  $p < 0,001$ . 54% bệnh nhân điều trị bằng eltrombopag và 13% bệnh nhân điều trị bằng giả dược đã đạt được mức đáp ứng này sau 6 tuần điều trị. Đáp ứng về tiểu cầu tương tự đã được duy trì trong suốt nghiên cứu, với 52% và 16% bệnh nhân đáp ứng vào cuối thời gian điều trị 6 tháng.

**Bảng 5. Kết quả về hiệu quả thứ cấp từ nghiên cứu RAISE**

	Eltrombopag N=135	Giả dược N=62
<b>Tiêu chí phụ chủ yếu</b>		
Số tuần tích lũy có số lượng tiểu cầu $\geq 50.000$ - $400.000/\mu\text{l}$ , Giá trị trung bình (độ lệch chuẩn (SD))	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Bệnh nhân có $\geq 75\%$ đánh giá trong khoảng mục tiêu ( $50.000$ đến $400.000/\mu\text{l}$ ), n (%)	51 (38)	4 (7)
Giá trị $p^a$	< 0,001	
Bệnh nhân bị chảy máu (độ 1-4 theo Tổ chức y tế thế giới (WHO)) bất cứ lúc nào trong 6 tháng, n (%)	106 (79)	56 (93)
Giá trị $p^a$	0,012	
Bệnh nhân bị chảy máu (độ 1-4 theo WHO) bất cứ lúc nào trong 6 tháng, n (%)	44 (33)	32 (53)
Giá trị $p^a$	0,002	
Cần liệu pháp cứu nguy, n (%)	24 (18)	25 (40)
Giá trị $p^a$	0,001	
Bệnh nhân cần điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch lúc ban đầu (n)	63	31
Bệnh nhân đã cố gắng giảm hoặc ngừng điều trị ban đầu, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
Giá trị $p^a$	0,016	

a Mô hình hồi quy logistic được điều chỉnh đối với các biến phân tầng ngẫu nhiên

b 21 trong số 63 bệnh nhân (33%) điều trị bằng eltrombopag đang dùng một thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch lúc ban đầu đã ngừng vĩnh viễn tất cả các thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch ban đầu.

Lúc ban đầu, hơn 70% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch ở mỗi nhóm điều trị báo cáo bất kỳ chảy máu nào (độ 1-4 theo WHO) và hơn 20% báo cáo chảy máu có ý nghĩa lâm sàng (độ 2-4 theo WHO), tương ứng. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng eltrombopag bị bất kỳ chảy máu nào (độ 1-4) và chảy máu có ý nghĩa lâm sàng (độ 2-4) đã giảm khoảng 50% so với ban đầu từ ngày thứ 15 đến khi kết thúc điều trị trong suốt thời gian điều trị 6 tháng.

TRA100773B: Tiêu chí chính đánh giá hiệu quả là tỷ lệ người đáp ứng, định nghĩa là những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch có tăng số lượng tiểu cầu  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  vào ngày thứ 43 từ mức ban đầu  $< 30.000/\mu\text{l}$ ; những bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu sớm do số lượng tiểu cầu  $> 200.000/\mu\text{l}$  được xem là người đáp ứng, những bệnh nhân ngừng điều trị vì bất kỳ lý do nào khác được xem là người không đáp ứng bất kể số lượng tiểu cầu. Tổng cộng có 114 bệnh nhân

bị giảm tiểu cầu miễn dịch được điều trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 vào nhóm dùng eltrombopag (n=76) hoặc giả dược (n=38).

**Bảng 6. Kết quả về hiệu quả từ nghiên cứu TRA100773B**

	Eltrombopag N=74	Giả dược N=38
<b>Tiêu chí chính chủ yếu</b>		
Đủ điều kiện để phân tích hiệu quả, n	73	37
Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $\geq 50.000/\mu\text{l}$ sau tối đa 42 ngày dùng thuốc (so với số lượng ban đầu $< 30.000/\mu\text{l}$ ), n (%)	43 (59)	6 (16)
Giá trị $p^a$	< 0,001	
<b>Tiêu chí phụ chủ yếu</b>		
Bệnh nhân có đánh giá chảy máu vào ngày thứ 43, n	51	30
Chảy máu (độ 1-4 theo WHO), n (%)	20 (39)	18 (60)
Giá trị $p^a$	0,029	

a Mô hình hồi quy logistic được điều chỉnh đối với các biến phân tầng ngẫu nhiên

Trong cả hai nghiên cứu RAISE và TRA100773B, đáp ứng với eltrombopag so với giả dược là tương tự nhau bất kể việc sử dụng thuốc điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch, tình trạng cắt lách và số lượng tiểu cầu ban đầu ( $\leq 15.000/\mu\text{l}$ ,  $> 15.000/\mu\text{l}$ ) lúc chọn ngẫu nhiên.

Trong các nghiên cứu RAISE và TRA100773B, ở phân nhóm bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch có số lượng tiểu cầu ban đầu  $\leq 15.000/\mu\text{l}$ , số lượng tiểu cầu trung vị đã không đạt được mức mục tiêu ( $> 50.000/\mu\text{l}$ ), mặc dù trong cả hai nghiên cứu, 43% số bệnh nhân này được điều trị bằng eltrombopag đã đáp ứng sau 6 tuần điều trị. Ngoài ra, trong nghiên cứu RAISE, 42% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu ban đầu  $\leq 15.000/\mu\text{l}$  được điều trị bằng eltrombopag đã đáp ứng vào cuối thời gian điều trị 6 tháng. 42% đến 60% bệnh nhân điều trị bằng eltrombopag trong nghiên cứu RAISE đã được điều trị 75 mg từ ngày thứ 29 đến khi kết thúc điều trị.

Một nghiên cứu nhãn mở, liều lặp lại (3 chu kỳ trong 6 tuần điều trị, tiếp theo là 4 tuần không điều trị) cho thấy sử dụng theo từng đoạn với nhiều liều trình eltrombopag đã chứng minh không mất đáp ứng.

Eltrombopag đã được dùng cho 302 bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch trong nghiên cứu mở rộng nhãn mở EXTEND (TRA105325), 218 bệnh nhân hoàn thành 1 năm, 180 bệnh nhân hoàn thành 2 năm, 107 bệnh nhân hoàn thành 3 năm, 75 bệnh nhân hoàn thành 4 năm, 34 bệnh nhân hoàn thành 5 năm và 18 bệnh nhân hoàn thành 6 năm. Số lượng tiểu cầu ban đầu trung vị là  $19.000/\mu\text{l}$  trước khi dùng eltrombopag. Số lượng tiểu cầu trung vị lúc 1, 2, 3, 4, 5, 6 và 7 năm nghiên cứu theo thứ tự là  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $105.000/\mu\text{l}$ ,  $64.000/\mu\text{l}$ ,  $75.000/\mu\text{l}$ ,  $119.000/\mu\text{l}$  và  $76.000/\mu\text{l}$ .

Các nghiên cứu lâm sàng so sánh eltrombopag với các lựa chọn điều trị khác (ví dụ cắt lách) chưa được thực hiện. Nên xem xét độ an toàn lâu dài của eltrombopag trước khi bắt đầu trị liệu.

*Nhóm bệnh nhân trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi)*

Độ an toàn và hiệu quả của eltrombopag ở bệnh nhân trẻ em đã được khảo sát trong 2 nghiên cứu.

*TRAI15450 (PETIT2)*: Tiêu chí đánh giá chính là đáp ứng kéo dài, được định nghĩa là tỷ lệ bệnh nhân dùng eltrombopag, so với giả dược, đạt được số lượng tiểu cầu  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  trong ít nhất 6 trong số 8 tuần (trong trường hợp không điều trị cứu nguy), từ tuần thứ 5 đến tuần thứ 12 trong giai đoạn chọn ngẫu nhiên, mù đôi. Các bệnh nhân được chẩn đoán bị giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính trong ít nhất 1 năm và kháng trị hoặc tái phát với ít nhất 1 điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch trước đó hoặc không thể tiếp tục các điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch khác vì lý do y tế và có số lượng tiểu cầu  $< 30.000/\mu\text{l}$ . 92 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo 3 phân tầng đoàn hệ theo tuổi (2:1) vào nhóm dùng eltrombopag ( $n = 63$ ) hoặc giả dược ( $n = 29$ ). Có thể điều chỉnh liều eltrombopag dựa trên số lượng tiểu cầu.

Nhìn chung, tỷ lệ bệnh nhân dùng eltrombopag lớn hơn có ý nghĩa (40%) so với tỷ lệ bệnh nhân dùng giả dược (3%) đạt được tiêu chí đánh giá chính (Tỷ số chênh: 18,0 [khoảng tin cậy 95%: 2,3, 140,9]  $p < 0,001$ ) tương tự nhau trong 3 đoàn hệ theo tuổi (Bảng 7).

**Bảng 7. Tỷ lệ đáp ứng tiểu cầu kéo dài theo đoàn hệ theo tuổi ở bệnh nhân trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính**

	Eltrombopag n/N (%) [khoảng tin cậy 95%]	Giả dược n/N (%) [khoảng tin cậy 95%]
Đoàn hệ 1 (12 đến 17 tuổi)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Đoàn hệ 2 (6 đến 11 tuổi)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A (không áp dụng)]
Đoàn hệ 3 (1 đến 5 tuổi)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

Số bệnh nhân dùng eltrombopag cần điều trị cứu nguy trong giai đoạn chọn ngẫu nhiên ít hơn về mặt thống kê so với số bệnh nhân dùng giả dược (19% [12/63] so với 24% [7/29],  $p = 0,032$ ).

Lúc ban đầu, 71% bệnh nhân ở nhóm dùng eltrombopag và 69% ở nhóm dùng giả dược báo cáo bất kỳ chảy máu nào (độ 1-4 theo WHO). Ở tuần thứ 12, tỷ lệ bệnh nhân dùng eltrombopag báo cáo bất kỳ chảy máu nào đã giảm xuống một nửa so với ban đầu (36%). So sánh ở tuần thứ 12, 55% bệnh nhân dùng giả dược báo cáo bất kỳ chảy máu nào.

Các bệnh nhân chỉ được phép giảm hoặc ngừng điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch ban đầu trong giai đoạn nhân mở của nghiên cứu và 53% bệnh nhân (8/15) có thể giảm ( $n = 1$ ) hoặc ngừng ( $n = 7$ ) điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch ban đầu, chủ yếu là corticosteroid, không cần liệu pháp cứu nguy.

*TRAI08062 (PETIT)*: Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt được số lượng tiểu cầu  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  ít nhất 1 lần trong khoảng từ tuần thứ 1 và tuần thứ 6 của giai đoạn chọn ngẫu nhiên. Các bệnh nhân đã được chẩn đoán bị giảm tiểu cầu miễn dịch trong ít nhất 6 tháng và kháng trị hoặc tái phát với ít nhất một điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch trước đó với số lượng tiểu cầu  $< 30.000/\mu\text{l}$  ( $n=67$ ). Trong giai đoạn chọn ngẫu nhiên của nghiên cứu, các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo 3 phân tầng đoàn hệ theo tuổi (2:1) vào nhóm dùng eltrombopag ( $n = 45$ ) hoặc giả dược ( $n = 22$ ). Có thể điều chỉnh liều eltrombopag dựa trên số lượng tiểu cầu của từng bệnh nhân.

Nhìn chung, tỷ lệ bệnh nhân dùng eltrombopag lớn hơn có ý nghĩa (62%) so với tỷ lệ bệnh nhân dùng giả dược (32%) đạt được tiêu chí đánh giá chính (Tỷ số chênh: 4,3 [khoảng tin cậy 95%: 1,4, 13,3]  $p = 0,011$ ).

Đáp ứng kéo dài đã được quan sát thấy ở 50% số người đáp ứng ở 20 trong số 24 tuần trong nghiên cứu PETIT 2 và 15 trong số 24 tuần trong nghiên cứu PETIT.

### **Nghiên cứu thiếu máu bất sản nặng**

Eltrombopag đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu đơn nhóm, đơn trung tâm, nhãn mờ ở 43 bệnh nhân bị thiếu máu bất sản nặng kháng trị giảm tiểu cầu sau ít nhất một liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó (IST) và những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu  $\leq 30.000/\mu\text{l}$ .

Phần lớn bệnh nhân, 33 bệnh nhân (77%) được xem là bị 'bệnh kháng trị nguyên phát', được định nghĩa là không có đáp ứng đầy đủ trước đó với liệu pháp ức chế miễn dịch (IST) ở bất kỳ dòng nào. 10 bệnh nhân còn lại có đáp ứng tiểu cầu không đủ với các liệu pháp trước đó. Tất cả 10 bệnh nhân đã được dùng ít nhất 2 phác đồ liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó và 50% bệnh nhân đã được dùng ít nhất 3 phác đồ liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó. Các bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu Fanconi, nhiễm khuẩn không đáp ứng với liệu pháp thích hợp, kích thước dòng PNH (hemoglobin niệu ban đêm kịch phát - Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) trong bạch cầu trung tính  $\geq 50\%$ , đã được loại trừ tham gia.

Lúc ban đầu, số lượng tiểu cầu trung vị là  $20.000/\mu\text{l}$ , hemoglobin là  $8,4 \text{ g/dl}$ , số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) là  $0,58 \times 10^9/\text{l}$  và số lượng hồng cầu lưới tuyệt đối là  $24,3 \times 10^9/\text{l}$ . 86% bệnh nhân phụ thuộc vào truyền hồng cầu và 91% bệnh nhân phụ thuộc vào truyền tiểu cầu. Phần lớn bệnh nhân (84%) đã được dùng ít nhất 2 liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó. 3 bệnh nhân có bất thường về di truyền học tế bào học lúc ban đầu.

Tiêu chí đánh giá chính là đáp ứng về huyết học được đánh giá sau 12 tuần điều trị bằng eltrombopag. Đáp ứng về huyết học được định nghĩa là đáp ứng một hoặc nhiều tiêu chí sau: 1) số lượng tiểu cầu tăng lên  $20.000/\mu\text{l}$  cao hơn mức ban đầu hoặc số lượng tiểu cầu ổn định không phụ thuộc truyền máu trong tối thiểu 8 tuần; 2) hemoglobin tăng  $> 1,5 \text{ g/dl}$ , hoặc giảm truyền  $\geq 4$  đơn vị hồng cầu (RBC) trong 8 tuần liên tiếp; 3) số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) tăng 100% hoặc ANC tăng  $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

Tỷ lệ đáp ứng về huyết học là 40% (17/43 bệnh nhân; khoảng tin cậy 95% 25, 56), phần lớn là đáp ứng một dòng (13/17, 76%) trong khi có 3 đáp ứng 2 dòng và 1 đáp ứng 3 dòng ở tuần thứ 12. Eltrombopag đã được ngừng lại sau 16 tuần nếu không quan sát thấy đáp ứng về huyết học hoặc không phụ thuộc truyền máu. Những bệnh nhân đáp ứng tiếp tục điều trị trong giai đoạn mở rộng của nghiên cứu. Tổng cộng có 14 bệnh nhân bước vào giai đoạn mở rộng của thử nghiệm. 9 trong số những bệnh nhân này đã đạt được đáp ứng đa dòng, 4 trong số 9 bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị và 5 bệnh nhân giảm dần điều trị bằng eltrombopag và đã duy trì đáp ứng (thời gian theo dõi trung vị: 20,6 tháng, trong khoảng 5,7-22,5 tháng). 5 bệnh nhân còn lại đã ngừng điều trị, 3 bệnh nhân là do tái phát vào lần thăm khám mở rộng ở tháng thứ 3.

Trong khi điều trị bằng eltrombopag, 59% bệnh nhân (23/39) đã trở nên không phụ thuộc truyền tiểu cầu (28 ngày không truyền tiểu cầu) và 27% bệnh nhân (10/37) trở nên không phụ thuộc truyền hồng cầu (56 ngày không truyền hồng cầu). Thời gian không truyền tiểu cầu dài nhất đối với những người không đáp ứng là 27 ngày (trung vị). Thời gian không truyền tiểu cầu dài nhất đối với người đáp ứng là 287 ngày (trung vị). Thời gian không truyền hồng cầu dài nhất đối với những người không đáp ứng là 29 ngày (trung vị). Thời gian không truyền hồng cầu dài nhất đối với những người đáp ứng là 266 ngày (trung vị).

Hơn 50% số người đáp ứng là những người phụ thuộc vào truyền máu lúc ban đầu, đã giảm  $> 80\%$  về nhu cầu truyền cả tiểu cầu và hồng cầu so với ban đầu.

Kết quả sơ bộ từ một nghiên cứu hỗ trợ (Nghiên cứu ELT116826) là một nghiên cứu không ngẫu nhiên, pha II, đơn nhóm, nhãn mờ ở bệnh nhân bị thiếu máu bất sản nặng (SAA) kháng trị, cho thấy kết quả đồng nhất. Dữ liệu hạn chế chỉ ở 21 trong số 60 bệnh nhân được dự định có đáp ứng về huyết học được báo cáo bởi 52% bệnh nhân sau 6 tháng. Đáp ứng đa dòng được báo cáo bởi 45% bệnh nhân.

## **DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG**

### **Dược lý an toàn và độc tính liều lặp lại**

Eltrombopag không kích thích sản sinh tiểu cầu ở chuột nhắt, chuột cống hoặc chó vì tính đặc hiệu của thụ thể thrombopoietin (TPO). Do đó, dữ liệu từ những động vật này không cung cấp mô hình đầy đủ về các tác dụng bất lợi có thể xảy ra liên quan đến dược lý học của eltrombopag ở người, bao gồm các nghiên cứu về sinh sản và khả năng gây ung thư.

Độc thủy tinh thể liên quan đến điều trị đã được phát hiện ở loài gặm nhấm và phụ thuộc liều và thời gian. Ở liều  $\geq 6$  lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên các bệnh nhân người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC, đã quan sát thấy độc thủy tinh thể ở chuột nhắt sau 6 tuần và ở chuột cống sau 28 tuần dùng thuốc. Ở liều  $\geq 4$  lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC trên các bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC, đã quan sát thấy độc thủy tinh thể ở chuột nhắt sau 13 tuần và ở chuột cống sau 39 tuần dùng thuốc. Ở liều không được dung nạp trên chuột cống chưa trưởng thành trước khi cai sữa được dùng từ ngày thứ 4-32 (xấp xỉ bằng với một trẻ 2 tuổi vào cuối giai đoạn dùng thuốc), đã quan sát thấy mờ đục mắt (mô học không được thực hiện) ở liều gấp 9 lần phơi nhiễm lâm sàng tối đa ở người trên các bệnh nhân trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC. Tuy nhiên, không quan sát thấy độc thủy tinh thể ở chuột cống chưa trưởng thành được cho dùng liều dung nạp gấp 5 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC. Chưa quan sát thấy độc thủy tinh thể ở chó trưởng thành sau 52 tuần dùng thuốc ở liều gấp 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên các bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC.

Đã quan sát thấy độc tính trên ống thận trong các nghiên cứu kéo dài đến 14 ngày trên chuột cống và chuột nhắt ở các mức phơi nhiễm thường liên quan đến bệnh tật và tử vong. Độc tính trên ống thận cũng được quan sát thấy trong một 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 nặng hơn ở liều thấp hơn và đặc trưng bởi một loạt thay đổi tái tạo. Phơi nhiễm ở liều thấp nhất gấp 1,2 hoặc 0,8 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người dựa trên AUC trên các bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày. Không quan sát thấy các tác dụng trên thận ở chuột cống sau 28 tuần hoặc ở chó sau 52 tuần ở mức phơi nhiễm gấp 4 lần và 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch và gấp 3 lần và 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC.

Thoái hóa và/hoặc hoại tử tế bào gan, thường đi kèm với tăng enzym gan trong huyết thanh, đã được quan sát thấy ở chuột nhắt, chuột cống và chó ở liều liên quan đến bệnh tật và tử vong hoặc dung nạp kém. Không quan sát thấy các tác dụng trên gan sau khi dùng thuốc lâu dài ở chuột cống (28 tuần) và ở chó (52 tuần) ở liều gấp 4 lần hoặc 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch và gấp 3 lần hoặc 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC.

Ở liều được dung nạp kém trên chuột cống và chó (gấp  $> 10$  lần hoặc 7 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75

mg/ngày dựa trên AUC), giảm số lượng hồng cầu lưới và tăng sản tái tạo dòng hồng cầu tủy xương (chỉ ở chuột cống) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu ngắn hạn. Không có tác dụng nào đáng chú ý đối với khối lượng hồng cầu hoặc số lượng hồng cầu lưới sau khi dùng thuốc đến 28 tuần ở chuột cống, 52 tuần ở chó và 2 năm ở chuột nhắt hoặc chuột cống ở liều dung nạp tối đa gấp 2-4 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC.

Phi đại xương trong màng xương đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu về độc tính trong 28 tuần trên chuột cống ở liều không được dung nạp 60 mg/kg/ngày (gấp 6 lần hoặc 4 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC). Không quan sát thấy thay đổi nào về xương ở chuột nhắt hoặc chuột cống sau khi sử dụng thuốc suốt thời gian sống (2 năm) ở liều gấp 4 lần hoặc 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC.

### **Khả năng gây ung thư và tính gây đột biến**

Eltrombopag không gây ung thư trên chuột nhắt ở liều lên đến 75 mg/kg/ngày hoặc trên chuột cống ở liều lên đến 40 mg/kg/ngày (phơi nhiễm lên đến 4 lần hoặc 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC). Eltrombopag không gây đột biến hoặc gây gãy nhiễm sắc thể trong thử nghiệm đột biến vi khuẩn hoặc trong 2 thử nghiệm *in vivo* ở chuột cống (thử nghiệm nhân nhỏ và thử nghiệm tổng hợp DNA không theo chương trình, gấp 10 lần hoặc 8 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên  $C_{max}$ ). Trong thử nghiệm u lympho trên chuột nhắt *in vitro*, eltrombopag gần dương tính (tần suất đột biến tăng < 3 lần). Những phát hiện *in vitro* và *in vivo* này cho thấy eltrombopag không gây nguy cơ độc tính gen trên người.

### **Độc tính đối với sinh sản**

Eltrombopag không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống cái và sự phát triển của phôi hoặc phôi-thai sớm ở liều lên đến 20 mg/kg/ngày (gấp 2 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc thiếu niên (12-17 tuổi) bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC). Ngoài ra, không có ảnh hưởng nào đến sự phát triển của phôi-thai trên thỏ ở liều lên đến 150 mg/kg/ngày là liều cao nhất được thử nghiệm (gấp 0,3-0,5 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC). Tuy nhiên, với liều gây độc cho động vật mẹ là 60 mg/kg/ngày (gấp 6 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC) ở chuột cống, điều trị bằng eltrombopag có liên quan đến chết phôi (tăng mất phôi trước và sau khi làm tổ), giảm trọng lượng của thai và trọng lượng tử cung mang thai trong nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống cái, tỷ lệ thấp về xương sườn cổ và giảm thể trọng của thai trong nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai. Eltrombopag chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ nếu lợi ích dự kiến biện minh được cho nguy cơ có thể xảy ra đối với thai (xem phần *Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú*). Eltrombopag không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực ở liều lên đến 40 mg/kg/ngày là liều cao nhất được thử nghiệm (gấp 3 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân bị giảm tiểu cầu mạn tính với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC). Trong nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột cống, không có tác dụng không mong muốn đối với sự mang thai, sinh đẻ hoặc cho con bú ở chuột cống thế hệ  $F_0$  ở liều không gây độc cho mẹ (10 và 20 mg/kg/ngày) và không ảnh hưởng đến sự tăng trưởng, phát triển, chức năng hành vi thần kinh hoặc chức năng sinh sản của con (thế hệ  $F_1$ ). Eltrombopag đã được phát hiện trong huyết tương của tất cả các chuột cống thế hệ  $F_1$  trong toàn bộ thời gian lấy mẫu 22 giờ sau khi dùng thuốc cho chuột mẹ thế hệ  $F_0$ , cho thấy rằng chuột con phơi nhiễm eltrombopag có thể qua đường cho con bú.

### **Độc tính ánh sáng**

Các nghiên cứu *in vitro* với eltrombopag cho thấy nguy cơ độc tính ánh sáng có thể xảy ra; tuy nhiên, ở động vật gặm nhấm không có bằng chứng về độc tính ánh sáng trên da (ở liều gấp 10 hoặc 7 lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC) hoặc độc tính ánh sáng ở mắt (ở liều  $\geq 4$  lần phơi nhiễm lâm sàng ở người trên bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị giảm tiểu cầu miễn dịch với liều 75 mg/ngày dựa trên AUC). Hơn nữa, một nghiên cứu dược lý lâm sàng ở 36 đối tượng đã cho thấy không có bằng chứng về việc độc tính ánh sáng tăng lên sau khi dùng eltrombopag 75 mg. Điều này được đo bằng chỉ số tác dụng độc của ánh sáng chậm. Tuy nhiên, có thể loại trừ nguy cơ dị ứng ánh sáng vì không có nghiên cứu tiền lâm sàng đặc hiệu nào có thể được thực hiện.

### **Các nghiên cứu ở động vật chưa trưởng thành**

Ở liều không được dung nạp trên chuột cống trước khi cai sữa, đã quan sát thấy mờ đục mắt. Ở liều được dung nạp, không quan sát thấy mờ đục mắt (xem tiểu mục ở trên 'Dược lý an toàn và độc tính liều lặp lại'). Kết luận, có tính đến ngưỡng nồng độ dựa trên AUC, không thể loại trừ nguy cơ đục thủy tinh thể liên quan đến eltrombopag trên bệnh nhân trẻ em. Không có phát hiện nào ở chuột cống chưa trưởng thành cho thấy nguy cơ độc tính cao hơn với điều trị bằng eltrombopag trên bệnh nhân trẻ em so với bệnh nhân người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch.

### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 30°C.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vi x 7 viên. Hộp 4 vi x 7 viên.

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

TCCS.

### **CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**Siegfried Barbera, S.L.**

Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barberà del Vallès (Barcelona), Tây Ban Nha

### **PHIÊN BẢN**

PI\_REVOLADE\_ES\_EU SmPC Jan 2019\_V2.1.

