

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Viên nén bao phim **Xyvolef**

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KHI DÙNG.
CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

1. **Thành phần:** Viên nén bao phim Xyvolef có 2 hàm lượng:

Bảng 1. Thành phần viên nén bao phim Xyvolef

Thành phần cho 1 viên	Xyvolef 25 mg	Xyvolef 50 mg
Hoạt chất: Eltrombopag (dưới dạng eltrombopag olamine)	25 mg (31,90 mg)	50 mg (63,80 mg)
Tá dược: Microcrystalline cellulose 101, Mannitol, Sodium starch glycolate, Povidone K30, Magnesium stearate, Hypromellose 6 cps, Polyethylene glycol 6000, Talc, Oxide sắt đỏ, Titan dioxide		

2. **Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

Xyvolef 25 mg: Viên nén hình tròn, bao phim màu hồng, một mặt trơn, một mặt có vạch chia viên thành hai phần bằng nhau, cạnh và thành viên lành lặn.

Xyvolef 50 mg: Viên nén hình tròn, bao phim màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. **Chỉ định**

Điều trị bệnh nhân người lớn bị giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát (primary immune thrombocytopenia - ITP) kháng trị với các điều trị khác (như các corticosteroid, globulin miễn dịch).

4. **Liều dùng - Cách dùng**

4.1. **Liều 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 hoặc HCV mạn tính và các biến chứng của nó.

Yêu cầu về liều eltrombopag phải tùy theo từng bệnh nhân 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 Xyvolef khởi đầu khuyến cáo là 50 mg một lần một ngày.

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.

Theo dõi và điều chỉnh liều

Sau khi bắt đầu sử dụng eltrombopag ở liều khởi đầu, phải chỉnh liều để đạt được và duy trì số lượng tiểu cầu $\geq 50000/\mu\text{l}$ 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 2. 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.

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 2. Điều chỉnh liều eltrombopag ở bệnh nhân ITP

Số lượng tiểu cầu	Điều chỉnh liều hoặc đáp ứng
< 50.000/ μ l sau ít nhất 2 tuần điều trị	Tăng 25 mg liều hàng ngày lên tới 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/ μ 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/ μ 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 12,5 mg, 1 lần mỗi ngày hoặc liều 25 mg 1 lần mỗi hai ngày.

Có thể dùng eltrombopag cùng với các thuốc điều trị ITP khác. Nên điều chỉnh 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 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.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Người 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, hầu hết 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*).

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 creatinine huyết thanh và/hoặc thực hiện phân tích nước tiểu (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Suy gan

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

Bệnh nhân Đông/Đông Nam Á

Đối với bệnh nhân Đông/Đông Nam Á, 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.

Trẻ em

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

4.2. Cách dùng

Thuốc 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, maggesi, nhôm, selen và kẽm) (xem phần *Tương tác và Đặc tính dược động học*).

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại, bao gồm mất bù ở gan có khả năng gây tử vong và các biến cố huyết khối tắc mạch ở những bệnh nhân HCV giảm tiểu cầu với bệnh gan mạn tính tiến triển, được xác định bởi mức albumin thấp ≤ 35 g/l hoặc mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) ≥ 10 , khi được điều trị bằng eltrombopag kết hợp với liệu pháp dựa trên interferon.

Ngoài ra, lợi ích của việc điều trị về tỷ lệ đạt được đáp ứng virus học bền vững (SVR) so với giả được là rất khiêm tốn ở những bệnh nhân này (đặc biệt đối với những người có albumin ban đầu ≤ 35 g/l) so với nhóm nói chung.

Điều trị bằng eltrombopag ở những bệnh nhân này chỉ nên được bắt đầu bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc quản lý HCV và chỉ khi có nguy cơ giảm tiểu cầu hoặc ngừng điều trị bằng thuốc kháng virus cần can thiệp. Nếu có chỉ định trên lâm sàng, cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này.

Phối hợp với thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp

An toàn và hiệu quả chưa được thiết lập khi dùng kết hợp với các thuốc này.

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.

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 (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [$\times$ ULN] ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường, hoặc ≥ 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 ≥ 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.

Gan mất bù (dùng interferon)

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

Bệnh nhân HCV mạn tính bị xơ gan có thể có nguy cơ mất bù gan khi điều trị bằng interferon alfa. Trong 2 nghiên cứu lâm sàng kiểm soát trên bệnh nhân HCV bị giảm tiểu cầu, suy giảm chức năng gan (cổ trướng, bệnh não gan, xuất huyết do giãn tĩnh mạch, viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn)

được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng eltrombopag (11%) so với nhóm dùng giả được (6%). Ở những bệnh nhân có nồng độ albumin thấp (< 35 g/l) hoặc MELD ≥ 10 lúc ban đầu, có nguy cơ mất bù gan cao gấp 3 lần và tăng nguy cơ xảy ra tác dụng phụ gây tử vong so với những người có bệnh gan kém tiến triển hơn. Những bệnh nhân này chỉ dùng eltrombopag sau khi đã xem xét kỹ các lợi ích dự kiến so với các rủi ro. Ngoài ra, cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng gan mất bù. Đặc tính của interferon nên được tham khảo để biết các tiêu chí cần ngưng dùng thuốc. Nên ngưng sử dụng eltrombopag nếu ngưng điều trị bằng thuốc kháng virus do gan mất bù.

Biến chứng huyết khối/thuyên tắc huyết khối (TEE)

Trong các nghiên cứu có kiểm soát ở bệnh nhân bị giảm tiểu cầu nhiễm HCV đang điều trị bằng interferon (n=1.439), 38 trong số 955 bệnh nhân (4%) được điều trị bằng eltrombopag và 6 trong số 484 bệnh nhân (1%) ở nhóm giả được bị TEE. TEE được báo cáo bao gồm cả biến cố tĩnh mạch và động mạch. Phần lớn các TEE đều không nghiêm trọng và sẽ được giải quyết vào cuối nghiên cứu. Huyết khối tĩnh mạch cửa là TEE phổ biến nhất ở cả hai nhóm điều trị (2% ở bệnh nhân điều trị bằng eltrombopag so với $< 1\%$ ở bệnh nhân dùng giả được). Không có mối quan hệ cụ thể về thời gian giữa việc bắt đầu điều trị và TEE được quan sát. Bệnh nhân có mức albumin thấp (< 35 g/l) hoặc MELD ≥ 10 có nguy cơ mắc TEE cao gấp 2 lần so với những bệnh nhân có mức albumin cao hơn; những người ≥ 60 tuổi có nguy cơ mắc TEE cao gấp 2 lần so với những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Chỉ nên dùng Eltrombopag cho những bệnh nhân này sau khi cân nhắc cẩn thận lợi ích mong đợi so với nguy cơ. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của TEE.

TEE đã được ghi nhận tăng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính (CLD) được điều trị với eltrombopag 75 mg một lần mỗi 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 (tất cả các hệ thống tĩnh mạch cửa) đã dùng eltrombopag và 2 trong số 145 (1%) bệnh nhân bị TEE (một bệnh nhân bị ở hệ thống tĩnh mạch cửa và một bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim) trong nhóm giả được. 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 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 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 lượng 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 ITP có suy gan (phân loại Child-Pugh ≥ 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.

Chảy máu sau khi ngừng điều trị bằng eltrombopag

Giảm tiểu cầu có thể sẽ xảy ra lại ở bệnh nhân bị 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 ITP 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.

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

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

Eltrombopag có thể làm tăng nguy cơ phát triển hoặc tiến triển của 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 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 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 MDS. 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 thoái 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 ITP hoặc 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 an toàn của eltrombopag chưa được xác định để điều trị giảm tiểu cầu do hội chứng loạn sản tủy. Không nên dùng eltrombopag 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 MDS/AML ở bệnh nhân SAA

Bất thường về di truyền học tế bào được biết là xảy ra ở bệnh nhân SAA. Không rõ liệu eltrombopag có làm tăng nguy cơ bất thường về di truyền học tế bào ở bệnh nhân SAA hay không. Trong nghiên cứu lâm sàng pha II về SAA 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 bình 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 SAA 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 SAA, 4% bệnh nhân (5/133) được chẩn đoán bị MDS. 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 SAA 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. Trong các nghiên cứu đối chứng ở những bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C giảm tiểu 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 tiểu 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

Nên thúc đẩy tìm kiếm các yếu tố nguyên nhân về việc mất đáp ứng hoặc không duy trì được đáp ứng tiểu cầu với điều trị bằng eltrombopag trong khoảng liều khuyến cáo, bao gồm tăng reticulins tủy xương.

Trẻ em

Các cảnh báo và thận trọng ở trên về ban xuất huyết giảm tiểu 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 eltrombopag. 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.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản.

Phụ nữ mang 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. Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người. Không khuyến cáo dùng eltrombopag trong khi mang thai.

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

Phụ nữ 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; do đó không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Cần phải quyết định ngừng cho con bú hoặc tiếp tục/tránh điều trị bằng eltrombopag, có tính đến lợi ích của việc cho con bú sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Khả năng sinh sản ở chuột cống đực hoặc cái không bị ảnh hưởng ở mức hấp thu tương đương với mức hấp thu ở người. Tuy nhiên, không thể loại trừ nguy cơ đối với người.

8. Ảnh hưởng trên 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.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác 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 $AUC_{0-\infty}$ 55% (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.

Cơ chất của OATP1B1 và BCRP

Cần thận trọng khi dùng đồng thời eltrombopag và cơ chất của OATP1B1 (như methotrexate) và BCRP (như topotecan và methotrexate).

Cơ chất của cytochrome P450

Trong các nghiên cứu sử dụng microsom gan người, eltrombopag (lên đến 100 μ M) cho thấy không có sự ức chế *in vitro* các enzyme 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.

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 $AUC_{(0-T)}$ 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

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} của eltrombopag 25% và làm giảm $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag 18%. Dùng đồng thời với 600 mg ciclosporin làm giảm C_{max} của eltrombopag 39% và làm giảm $AUC_{0-\infty}$ của eltrombopag 24%. Điều chỉnh liều eltrombopag được cho phép trong quá trình điều trị dựa trên số lượng tiểu cầu của bệnh nhân. 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.

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 $AUC_{0-\infty}$ 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 enzyme không chắc ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ eltrombopag trong huyết tương, trong khi các thuốc ức chế hoặc gây cảm ứng nhiều enzyme có khả năng làm tăng nồng độ eltrombopag (như fluvoxamine) hoặc làm giảm nồng độ eltrombopag (như 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 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.

Tương tác với thức ăn

Sử dụng viên nén 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.

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, magesi, 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.

9.2. Tương kỵ của thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu về ITP ở người lớn (N=763), các nghiên cứu về ITP ở trẻ em (N=171), các nghiên cứu về HCV (N=1.520), các nghiên cứu về 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: 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).

Bảng 3. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP)

Hệ cơ quan	Tần suất	ADR
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
Máu và 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 huyết, tủy bào huyết, tăng số lượng bạch cầu đũa trung tính, tăng số lượng tiểu cầu, tăng hemoglobin
Miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Giảm kali máu, giảm thèm ăn, tăng acid uric máu
	Ít gặp	Chán ăn, bệnh gút, giảm calci máu
Tâm thần	Thường gặp	Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm
	Ít gặp	Vô cảm, thay đổi tâm trạng, đẫm nước mắt
	Thường gặp	Dị cảm, giảm cảm giác, buồn ngủ, đau nửa đầu
	Ít gặp	Run, rối loạn thăng bằng, loạn cảm, liệt nhẹ nửa người, 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
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
Tai và mê đạo	Thường gặp	Đau tai, chóng mặt
Tim	Ít gặp	Nhịp tim nhanh, nhồi máu cơ tim cấp, rối loạn tim mạch, nhịp xoang nhanh, khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ
Mạch máu	Thường gặp	Huyết khối tĩnh mạch sâu, khối tụ máu, nóng bẹn
	Ít gặp	Nghẽn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối nông, đỏ bẹn
Hô hấp, lồng 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, phòng rộp miệng – họng, rối loạn xoang, hội chứng ngưng thở khi ngủ
Tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn ngủ, 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 ở trẻ em
	Ít gặp	Khô miệng, đau lưỡi, đau ở bụng, phân đổi màu, ngộ độc thức ăn, đại tiện nhiều lần, nôn ra máu, khó chịu ở miệng
Gan – mật	Rất thường gặp	Tăng alanine aminotransferase ⁺
	Thường gặp	Tăng aspartate aminotransferase ⁺ , tăng bilirubin máu, chức năng gan bất thường

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần suất</i>	<i>ADR</i>
	Ít gặp	Ú mật, tổn thương gan, viêm gan, tổn thương gan do thuốc
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 mô hô lạnh, ban đỏ, bệnh nhiễm melanine, rối loạn sắc tố, da đổi màu, da tróc vảy
Cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau cơ, co thắt cơ, đau cơ xương, đau xương, đau lưng
	Ít gặp	Yếu cơ
Thận và tiết niệu	Thường gặp	Protein niệu, tăng creatinine máu, bệnh vi mạch huyết khối với suy thận ⁺⁺
	Ít gặp	Suy thận, bạch cầu niệu, viêm thận lupus, tiểu đêm, urê máu tăng, tỷ lệ protein/creatinine niệu tăng
Sinh sản và tuyến vú	Thường gặp	Rong kinh
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 ở trẻ em
	Ít gặp	Cảm giác nóng, xuất hiện 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 ADR bổ sung được ghi nhận trong các nghiên cứu ở trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi).
 (+) Tăng alanine aminotransferase và aspartate aminotransferase có thể xảy ra đồng thời, mặc dù ở tần suất thấp hơn.
 (++) Thuật ngữ được hợp thành nhóm với các thuật ngữ ưu tiên gồm tổn thương thận cấp và suy thận.

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 ITP 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).

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/ μ 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/ μ l.

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). Những bệnh nhân có nồng độ albumin thấp ($\leq$ 35 g/l) hoặc 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.

Gan mất bù (dùng interferon)

Bệnh nhân HCV mạn tính bị xơ gan có thể có nguy cơ mất bù gan khi điều trị bằng interferon alfa. Trong 2 nghiên cứu lâm sàng kiểm soát trên bệnh nhân HCV bị giảm tiểu cầu, suy giảm chức năng gan (cổ trướng, bệnh não gan, xuất huyết do giãn tĩnh mạch, viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn) được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng eltrombopag (11%) so với nhóm dùng giả dược (6%). Ở những bệnh nhân có nồng độ albumin thấp (< 35 g/l) hoặc MELD ≥ 10 lúc ban đầu, có nguy cơ mất bù gan cao gấp 3 lần và tăng nguy cơ xảy ra tác dụng phụ gây tử vong so với những người có bệnh gan kém tiến triển hơn. Eltrombopag chỉ nên được sử dụng cho những bệnh nhân này sau khi đã xem xét kỹ các lợi ích dự kiến so với các rủi ro. Những bệnh nhân có những đặc điểm này cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng gan mất bù.

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.

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 ≥ 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 ≥ 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 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 reticululin tủy xương

Trong suốt quá 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 reticululin tủy xương.

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 bình 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 mờ 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.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

11. Quá liều và 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.

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, 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/ μ l ở ngày 18 sau khi dùng thuốc 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.

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.

12. 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:

Thrombopoietin (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 TPO nội sinh, mà điều này kích thích sự tăng sinh và biệt hóa từ các tế bào tiền thân của tủy xương.

Tác dụng dược lực học:

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

13. Đặc tính dược động học

Các thông số dược động học của eltrombopag sau khi bệnh nhân ITP dùng thuốc được thể hiện trong bảng

Bảng 4: Trung bình nhân (95% CI) các thông số dược động học của eltrombopag huyết tương giai đoạn ổn định ở người lớn xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn.

Chế độ liều của eltrombopag	C_{max} (μ g/ml)	AUC _(0-τ) (μ g.giờ/ml)
50 mg một lần hằng ngày (n=34)	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88, 134)
75 mg một lần hằng ngày (n=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 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. 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

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_{inf} 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 diphospho glucuronyl 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 enzyme CYP dựa trên dữ liệu in vitro và in vivo.

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. 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, maggesi, nhôm, selen và kẽm.

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 IC₅₀ là 2,7 μ M (1,2 μ g/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 IC₅₀ là 2,7 μ M (1,2 μ g/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_{0- ∞} 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 creatinine huyết thanh và/hoặc phân tích nước tiểu. Hiệu quả và 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- ∞} 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 $AUC_{(0-\tau)}$ 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 $AUC_{(0-\tau)}$ 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 tiểu cầu miễn dịch có suy gan (phân loại Child-Pugh ≥ 5) trừ khi lợi ích dự kiến lớn hơn nguy cơ đã được xác định về huyết khối tĩnh mạch cửa. Đối với bệnh nhân nhiễm HCV khởi đầu dùng eltrombopag với liều 25 mg, 1 lần/ngày.

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 $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 49% so với bệnh nhân không phải người Châu Á, chủ yếu là người da trắng.

Giới tính

Ảnh hưởng của giới tính đối với dược động học của eltrombopag đã được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích dược động học quần thể trên 111 người lớn khỏe mạnh (14 nữ) và 88 bệnh nhân ITP (57 nữ). Dựa trên ước tính từ phân tích dược động học quần thể, bệnh nhân ITP nữ có $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopag huyết tương cao hơn khoảng 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 tiểu cầu miễn dịch có giá trị $AUC_{(0-\tau)}$ 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 tiểu cầu miễn dịch có giá trị $AUC_{(0-\tau)}$ 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 5.

Bảng 5. 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 ITP (phác đồ dùng liều 50 mg một lần mỗi ngày)

Tuổi	C_{max} (μ /ml)	$AUC_{(0-\tau)}$ (μ .giờ/ml)
12 đến 17 tuổi (n = 62)	6.80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6 đến 11 tuổi (n = 68 tuổi)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 đến 5 tuổi (n = 38 tuổi)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)
Dữ liệu trình bày dưới dạng trung bình nhân (khoảng tin cậy (CI) 95%. $AUC_{(0-\tau)}$ và C_{max} dựa trên ước tính dược động học dân số.		

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên – Địa chỉ cơ sở sản xuất :

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước - Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. HCM