

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 23/7/2019

2/38
BS lần 1

BETAHEMA - Box

Pharmacode

Solution for injection
S.C./I.V. 1ml
2000 I.U.
BETAHEMA

Internal code

Composition:
Each vial 1 ml contains:
rHu Erythropoietin beta 2000 I.U.
Excipients: See in the package insert.
Indications, Contra-indications, Posology and Administration, Warnings and Precautions for use, Undesirable effects: See in the package insert.
Storage conditions: Store at temperature 2-8°C. Do not freeze or shake. Protect from light.
Keep out of reach of children.
Read carefully the package insert before use.

SDK: XX-XXXX-XX.
Hoạt chất: Mỗi lọ chứa rHu Erythropoietin beta 2000 IU/1 ml.
Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ x 1 ml dung dịch tiêm. Đường dùng: Tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch. Số lô SX, NSX, HD xem "Lot No", "Mfg", "Exp" in trên bao bì. Tiêu chuẩn chất lượng: BP.
Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C. Không được làm đông lạnh hoặc lắc. Tránh ánh sáng. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Rx-Thuốc kê đơn
BETAHEMA
rHu Erythropoietin beta
2000 I.U.

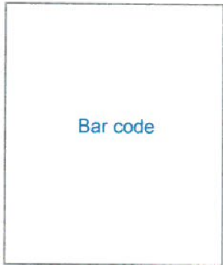
Solution for injection
S.C./I.V.
1 vial 1 ml

Made in Argentina
Dispensed under prescription



Technical Director: XXXXX

Sản xuất tại Argentina bởi:
Cơ sở sản xuất:
Laboratorio Pablo Cassara
S.R.L.
Carhué 1096 (Zip Code:
C1408GBV), City of Buenos
Aires - Argentina



Bar code

BETAHEMA
rHu Erythropoietin beta
2000 I.U.

Solution for injection
S.C./I.V.
1 vial 1 ml

Made in Argentina
Dispensed under prescription



Lot No: XXXXX
Mfg: dd/mm/yyyy
Exp: dd/mm/yyyy
DNNK: XXXXX
Địa chỉ: XXXXX

Bar code



Handwritten signature

BETAHEMA - Vial

BETAHEMA
rHu Erythropoietin beta
2000 I.U.

1ml

Solution for injection
S.C./I.V.



Store at temperature
2-8°C. Do not freeze or
shake. Protect from light

Mfg. in Argentina by:
**Laboratorio
Pablo Cassara S.R.L.**
- Argentina

Internal code

Lot No: XXXXX

Exp: dd/mm/yyyy



Handwritten signature

Rx

BETAHEMA

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi lọ 1 ml có chứa:

Thành phần hoạt chất: rHu erythropoietin beta (Erythropoietin β người tái tổ hợp) 2000 IU.

Thành phần tá dược: Natri clorid, dinatri phosphat khan, mononatri phosphat khan, albumin người (dung dịch 20%), natri hydroxid/acid hydrocloric, nước pha tiêm.

Dạng bào chế:

Dung dịch tiêm trong suốt, không màu.

Chỉ định:

Điều trị thiếu máu ở trẻ sinh non: Điều trị nên tiến hành càng sớm càng tốt.

Điều trị thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn tính, bao gồm cả bệnh nhân phải và không phải chạy thận nhân tạo.

Betahema được chỉ định để làm tăng hoặc duy trì số lượng hồng cầu cũng như để giảm nhu cầu truyền máu ở những bệnh nhân này. Bệnh nhân không phải chạy thận nhân tạo bị thiếu máu triệu chứng chỉ nên sử dụng Betahema khi nồng độ hemoglobin dưới 10 g/dL. Betahema có thể giúp làm giảm nhu cầu truyền máu nhưng không thể thay thế truyền máu trong trường hợp cấp cứu. Trước khi bắt đầu sử dụng, cần đánh giá dự trữ sắt của bệnh nhân. Nồng độ transferin bão hòa phải đạt tối thiểu 20% và nồng độ ferritin phải đạt tối thiểu 100 ng/mL. Huyết áp của bệnh nhân cũng phải được kiểm soát đầy đủ trước khi điều trị.

Điều trị thiếu máu ở bệnh nhân hóa trị liệu ung thư: Betahema được chỉ định để điều trị thiếu máu ở bệnh nhân ung thư không phải dạng tủy bào ác tính khi tình trạng thiếu máu là do ảnh hưởng của hóa trị liệu. Betahema làm giảm nhu cầu truyền máu ở bệnh nhân hóa trị liệu ít nhất 2 tháng. Thuốc không được chỉ định để điều trị thiếu máu do các nguyên nhân khác như thiếu sắt hoặc thiếu folat, lọc máu, xuất huyết tiêu hóa. Những nguyên nhân này cần được điều trị bằng biện pháp thích hợp.

Liều dùng và cách dùng:

Liều dùng:

Điều trị thiếu máu ở trẻ sinh non:

Betahema được dùng đường tiêm dưới da với liều 250 IU/kg, 3 lần mỗi tuần. Điều trị nên tiến hành càng sớm càng tốt và liên tục trong 6 tuần.

Bệnh nhân suy thận mạn tính:

Betahema có thể dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Liều khởi đầu:

Người lớn: 50 đến 100 đơn vị/kg, tuần 3 lần.

Bệnh nhân nhi: 50 đơn vị/kg, tuần 3 lần.

Nên giảm liều Betahema khi nồng độ hemoglobin đạt mức 12 g/dL hoặc khi cứ sau mỗi 2 tuần thì nồng độ hemoglobin lại tăng thêm trên 1 g/dL.

Nên điều chỉnh liều dùng theo từng bệnh nhân để đảm bảo duy trì nồng độ hemoglobin trong khoảng giới hạn thích hợp.

Ở bệnh nhân phải thẩm phân, nên dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch.

Khi Betahema được sử dụng độc lập với quá trình thẩm phân, có thể tiêm thuốc vào dây truyền tĩnh mạch vào cuối giai đoạn thẩm phân để tránh phải chọc tĩnh mạch nhiều lần.

Bệnh nhân nếu được bác sĩ cho phép có thể tự tiêm thuốc mà không cần phải giám sát.

Nên dò liều theo từng bệnh nhân để đạt được và duy trì nồng độ hemoglobin từ 10 đến 12 g/dL (xem bảng 1).



Bảng 1:

Liều khởi đầu cho người lớn	50 đến 100 đơn vị/kg, tuần 3 lần; tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da
Liều khởi đầu cho bệnh nhân nhi	50 đơn vị/kg, tuần 3 lần; tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da
Giảm 25% liều sử dụng khi:	1. Nồng độ hemoglobin đạt 12 g/dL hoặc 2. Nồng độ hemoglobin tăng thêm trên 1 g/dL sau 2 tuần
Tăng 25% liều sử dụng khi:	1. Nồng độ hemoglobin dưới 10 g/dL và không tăng quá 1 g/dL trong 4 tuần hoặc 2. Nồng độ hemoglobin giảm xuống dưới 10 g/dL
Liều duy trì	Điều chỉnh theo từng bệnh nhân

Kiểm tra dự trữ sắt trước điều trị:

Trước và trong khi điều trị, cần kiểm tra dự trữ sắt của bệnh nhân, bao gồm transferin bão hòa (nồng độ sắt huyết thanh chia cho khả năng gắn sắt toàn thể của transferin) và feritin huyết thanh.

Transferin bão hòa phải đạt tối thiểu 20% còn feritin phải đạt tối thiểu 100 ng/ml. Tất cả các bệnh nhân đều phải được bổ sung sắt để tăng cường hoặc duy trì transferin bão hòa ở mức có thể giúp tạo hồng cầu khi được kích thích bởi erythropoietin beta.

Hiệu chỉnh liều: Nên hiệu chỉnh liều dùng cho từng bệnh nhân để đạt được và duy trì nồng độ hemoglobin từ 10 đến 12 g/dL.

Không nên tăng liều quá 1 lần mỗi tháng. Nếu nồng độ hemoglobin tăng lên và đạt mức 12 g/dL, nên giảm 25% liều sử dụng. Nếu hemoglobin tiếp tục tăng, nên tạm ngưng sử dụng thuốc cho đến khi hemoglobin bắt đầu giảm. Khi bắt đầu dùng thuốc trở lại, nên dùng liều giảm 25% so với liều sử dụng trước đó. Nếu hemoglobin tăng thêm trên 1 g/dL trong 2 tuần, nên giảm 25% liều sử dụng.

Nếu hemoglobin tăng thêm dưới 1 g/dL trong 4 tuần và dự trữ sắt đầy đủ, có thể tăng liều Betahema thêm 25% so với liều trước đó. Có thể tiếp tục tăng liều sau 4 tuần cho đến khi đạt được nồng độ hemoglobin mục tiêu.

Liều duy trì: Liều duy trì phải được tính toán cho từng bệnh nhân lọc máu. Trong thử nghiệm đa trung tâm pha 3 trên bệnh nhân thẩm phân máu, liều duy trì trung bình là 75 đơn vị/kg, tuần 3 lần (khoảng liều 12,5 đến 525 đơn vị/kg, tuần 3 lần). Khoảng 10% bệnh nhân cần dùng liều 25 đơn vị/kg hoặc thấp hơn và gần 10% bệnh nhân cần dùng liều trên 200 đơn vị/kg, tuần 3 lần để duy trì hematocrit trong khoảng giá trị mục tiêu. Ở trẻ em thẩm phân máu và bệnh nhân thẩm phân phúc mạc, liều duy trì trung bình lần lượt là 167 đơn vị/kg/tuần (trong khoảng 49 đến 447 đơn vị/kg/tuần) và 76 đơn vị/kg/tuần (trong khoảng 24 đến 323 đơn vị/kg/tuần) chia làm 2 hoặc 3 lần để đạt giá trị hematocrit mục tiêu từ 30% đến 36%. Ở người lớn suy thận mạn tính không phải lọc máu, nên điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân để duy trì nồng độ hemoglobin từ 10 đến 12 g/dL. Liều Betahema từ 75 đến 150 đơn vị/kg/tuần giúp duy trì hematocrit từ 36% đến 38% trong 6 tháng.

Nếu bệnh nhân không đáp ứng hoặc không duy trì đáp ứng, cần kiểm tra các yếu tố gây ra tình trạng này (xem phần Cảnh báo).

Nếu tranferin bão hòa dưới 20%, nên cho bệnh nhân sử dụng bổ sung thêm sắt.

Bệnh nhân hóa trị liệu ung thư:

Liều khởi đầu đề nghị của Betahema cho người lớn là 150 đơn vị/kg tiêm dưới da 3 lần một tuần hoặc 40.000 đơn vị, tiêm dưới da hàng tuần. Với bệnh nhân nhi, nên dùng theo đường tiêm tĩnh mạch. Xem bảng:

Liều khởi đầu đề nghị cho bệnh nhân nhi là 600 đơn vị/kg, tiêm tĩnh mạch hàng tuần.

Chế độ liều 3 lần một tuần:

Liều khởi đầu	
Người lớn	150 đơn vị/kg, tiêm dưới da, tuần 3 lần
Giảm 25% liều sử dụng khi:	Hemoglobin đạt nồng độ thích hợp giúp không phải truyền máu hoặc nồng độ hemoglobin tăng thêm trên 1 g/dL trong vòng 2 tuần.

Ngừng sử dụng khi:	Hemoglobin vượt quá 12 g/dL. Bắt đầu sử dụng thuốc trở lại với liều giảm 25% so với liều trước đó khi nồng độ hemoglobin ở mức cần phải truyền máu.
Tăng liều tới 300 đơn vị/kg, tuần 3 lần nếu:	Đáp ứng không đầy đủ (không làm giảm nhu cầu truyền máu hoặc không làm tăng hemoglobin) sau 8 tuần điều trị.

Khoảng nồng độ hemoglobin đề nghị: 10 g/dL đến 12 g/dL.

Chế độ liều hàng tuần:

Liều khởi đầu Người lớn Trẻ em	40.000 đơn vị, tiêm dưới da 600 đơn vị/kg tiêm tĩnh mạch (tối đa 40.000 đơn vị)
Giảm liều 25% khi:	Hemoglobin đạt nồng độ thích hợp giúp không phải truyền máu hoặc nồng độ hemoglobin tăng thêm trên 1 g/dL trong vòng 2 tuần.
Ngừng sử dụng khi:	Hemoglobin vượt quá 13 g/dL. Ngừng dùng thuốc cho đến khi hemoglobin giảm còn 12 g/dL và bắt đầu sử dụng thuốc trở lại với liều giảm 25% so với liều trước đó khi nồng độ hemoglobin ở mức cần phải truyền máu.
Tăng liều nếu: Người lớn: 60.000 đơn vị, tiêm dưới da hàng tuần Trẻ em: 900 đơn vị/kg tiêm tĩnh mạch (tối đa 60.000 đơn vị)	Đáp ứng không đầy đủ (không làm tăng hemoglobin ≥ 1 g/dL sau 4 tuần điều trị hoặc không làm giảm nhu cầu truyền máu). Nồng độ hemoglobin không nên vượt quá giới hạn trên là 12 g/dL.

Cách dùng:

- Thuốc tiêm truyền phải được kiểm tra bằng cảm quan để phát hiện các tiểu phân lạ và hiện tượng biến màu trước khi sử dụng. Không được sử dụng thuốc nếu phát hiện tiểu phân lạ hoặc thuốc bị biến màu.
- Tiêm dưới da: Thê tích tiêm tối đa mỗi lần vào một vị trí tiêm không nên quá 1 ml. Trong trường hợp cần tiêm thể tích lớn hơn, phải tiêm vào vị trí khác. Có thể tiêm vào cánh tay hoặc thành bụng.
- Tiêm tĩnh mạch: Nên tiêm trong vòng 1 đến 5 phút tùy theo liều sử dụng. Ở bệnh nhân thẩm phân máu, nên tiêm thuốc vào dây truyền tĩnh mạch vào cuối giai đoạn thẩm phân, ngay sau khi rửa bằng 10 ml dung dịch đẳng trương để đảm bảo thuốc được đưa tốt vào tuần hoàn. Nên tiêm trong vòng 5 phút khi dùng cho bệnh nhân có các triệu chứng giống cảm cúm.
- Không được truyền tĩnh mạch hoặc tiêm cùng với các dung dịch thuốc khác.

Chống chỉ định:

Chống chỉ định Betahema trong các trường hợp sau:

- Quá mẫn với erythropoietin beta hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Tăng huyết áp không kiểm soát được.
- Quá mẫn với các thuốc có nguồn gốc từ tế bào động vật có vú.
- Quá mẫn với albumin (người).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cảnh báo:

Người lớn:

Biến cố huyết khối và tăng nguy cơ tử vong:

Lợi ích của erythropoietin beta vượt hẳn rủi ro tiềm tàng. Chưa có đủ dữ liệu nghiên cứu để khẳng định chắc chắn ảnh hưởng của erythropoietin beta đến tiến triển huyết khối và tỷ lệ tử vong.

Giảm nguyên hồng cầu:

Một số trường hợp giảm nguyên hồng cầu hoặc thiếu máu nặng, có hoặc không kèm theo giảm tế bào máu do kháng thể trung hòa kháng erythropoietin beta đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng erythropoietin beta. Tình trạng này xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân suy thận mạn tính sử dụng erythropoietin beta theo đường tiêm dưới da. Bất kỳ bệnh nhân nào mất đáp ứng với erythropoietin beta kèm theo thiếu máu nặng và giảm số lượng hồng cầu lưới đều phải được kiểm tra nguyên nhân gây mất đáp ứng, kể cả xét nghiệm kháng thể trung hòa kháng erythropoietin beta (xem Thận trọng: Thiếu hoặc mất đáp ứng). Nếu nghi ngờ thiếu máu do kháng thể kháng erythropoietin beta, nên ngừng sử dụng erythropoietin beta và các thuốc kích thích tạo hồng cầu khác. Nên ngừng hẳn sử dụng erythropoietin beta ở bệnh nhân bị thiếu máu do kháng thể. Bệnh nhân cũng không nên chuyển sang sử dụng các thuốc kích thích tạo hồng cầu khác do kháng thể có thể kháng chéo.

Albumin (người):

Betahema có chứa albumin, là dẫn chất từ máu người. Nhờ các quy trình sàng lọc người cho máu và quy trình sản xuất được kiểm soát nghiêm ngặt, nguy cơ lây truyền virus trở nên rất thấp. Chưa phát hiện trường hợp lây truyền virus nào khi dùng albumin.

Bệnh nhân suy thận mạn tính:

Tăng huyết áp: Nên kiểm soát huyết áp thỏa đáng trước khi bắt đầu dùng thuốc. Trong pha điều trị sớm, khi hematocrit tăng lên, gần 25% bệnh nhân lọc máu cần phải sử dụng hoặc tăng liều thuốc chống tăng huyết áp. Bệnh nhân do tăng huyết áp và động kinh đã được ghi nhận ở bệnh nhân suy thận mạn tính điều trị bằng erythropoietin beta. Cần lưu ý theo dõi và kiểm soát chặt chẽ huyết áp ở bệnh nhân điều trị bằng erythropoietin beta. Cần giải thích cho bệnh nhân hiểu được tầm quan trọng của việc tuân thủ chế độ điều trị tăng huyết áp và chế độ ăn hạn chế. Nếu huyết áp khó kiểm soát, có thể giảm nồng độ hemoglobin bằng cách giảm liều hoặc ngừng sử dụng erythropoietin beta. Nồng độ hemoglobin giảm đáng kể trên lâm sàng có thể không được ghi nhận trong vài tuần. Nên giảm liều erythropoietin beta nếu nồng độ hemoglobin tăng thêm trên 1g/dL trong vòng 2 tuần. Ở bệnh nhân suy thận mạn tính có biểu hiện bệnh tim thiếu máu cục bộ do suy tim sung huyết, cần điều chỉnh liều erythropoietin beta để đạt được và duy trì nồng độ hemoglobin dưới 12 g/dL (xem phần Biện cố huyết khối và tăng nguy cơ tử vong).

Động kinh: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tỷ lệ động kinh trong 90 ngày đầu dùng thuốc (xảy ra trên 2,5% bệnh nhân) cao hơn so với giai đoạn sau 90 ngày. Tỷ lệ động kinh ở nhóm bệnh nhân lọc máu rất khó xác định; tỷ lệ này thường nằm trong khoảng 5% đến 10% trên mỗi bệnh nhân một năm. Bệnh nhân cần tránh các hoạt động nguy hiểm như lái xe và vận hành máy móc trong giai đoạn này.

Biện cố huyết khối: Trong quá trình thăm phân máu, bệnh nhân dùng erythropoietin beta có thể phải sử dụng heparin chống đông để dự phòng cục máu đông trong máy thăm tích. Nguy cơ nghẽn mạch, kể cả huyết khối trong máy thăm tích, tăng lên đáng kể ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tim sung huyết sử dụng erythropoietin beta với giá trị hematocrit cao hơn (42%) so với giá trị mục tiêu (30%). Bệnh nhân mắc bệnh tim mạch từ trước cần được giám sát chặt chẽ.

Thận trọng:

Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc tiêm có nguồn gốc sinh học do có thể xảy ra các phản ứng dị ứng hoặc phản ứng bất lợi. Trong các thử nghiệm lâm sàng, đôi khi ghi nhận phát ban thoáng qua khi sử dụng erythropoietin beta, không phát hiện trường hợp dị ứng nặng hoặc phản ứng phản vệ nào (xem Tác dụng không mong muốn).

Độ an toàn và hiệu quả của erythropoietin beta chưa được chứng minh trên bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh động kinh hoặc rối loạn huyết học (như thiếu máu hồng cầu liềm, hội chứng loạn sản tủy hoặc rối loạn tăng đông máu).

Ở một số bệnh nhân nữ, sử dụng erythropoietin beta có thể gây có kinh nguyệt lại, do đó cần xem xét các biện pháp tránh thai vì bệnh nhân có thể có thai.

Huyết học: Tăng porphyrin đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính điều trị bằng erythropoietin beta. Mặc dù thuốc không làm tăng đào thải các chất chuyển hóa của porphyrin ở người tình nguyện khỏe mạnh ngay cả khi đáp ứng tạo hồng cầu nhanh

nhưng cần thận trọng khi sử dụng erythropoietin beta cho bệnh nhân có tiền sử rối loạn porphyrin.

Thiếu hoặc mất đáp ứng:

Nếu bệnh nhân không đáp ứng hoặc duy trì đáp ứng với liều đề nghị, cần xem xét và đánh giá các nguyên nhân sau đây:

1. Thiếu sắt: Hầu như tất cả các bệnh nhân đều cần phải được bổ sung sắt (xem Đánh giá dự trữ sắt).
2. Nhiễm khuẩn, viêm hoặc các bệnh ác tính.
3. Mất máu kín đáo.
4. Các rối loạn huyết học (như thiếu máu thalassemia, thiếu máu dai dẳng hoặc loạn sản tủy).
5. Thiếu vitamin: Acid folic hoặc vitamin B12.
6. Tan huyết.
7. Nhiễm độc nhôm.
8. Viêm xơ nang xương.
9. Giảm nguyên hồng cầu hoặc thiếu máu do kháng thể kháng erythropoietin beta: Khi không tìm ra nguyên nhân nào khác, nên xem xét các triệu chứng giảm nguyên hồng cầu và xét nghiệm tìm kháng thể kháng erythropoietin beta trong huyết thanh.
(xem Cảnh báo: Giảm nguyên hồng cầu).

Đánh giá dự trữ sắt: Trong khi sử dụng erythropoietin beta, có thể xảy ra thiếu sắt toàn phần hoặc thiếu sắt chức năng. Thiếu sắt chức năng với nồng độ feritin bình thường nhưng transferin bão hòa thấp, có lẽ là do tăng tạo hồng cầu. Transferin bão hòa phải đạt tối thiểu 20% và feritin phải đạt tối thiểu 100 ng/mL. Trước và trong khi sử dụng erythropoietin beta, cần đánh giá dự trữ sắt của bệnh nhân, bao gồm transferin bão hòa (nồng độ sắt huyết thanh chia cho khả năng gắn sắt toàn thể của transferin) và feritin huyết thanh. Hầu hết bệnh nhân đều cần phải được bổ sung sắt để tăng cường hoặc duy trì transferin bão hòa ở mức thỏa đáng để hỗ trợ tạo hồng cầu khi được kích thích bởi erythropoietin beta.

Khả năng gây ung thư, đột biến và ảnh hưởng đến sinh sản:

Khả năng gây ung thư của erythropoietin beta chưa được nghiên cứu.

Erythropoietin beta không gây đột biến trong các thử nghiệm đột biến gen vi khuẩn (thử nghiệm Ames), sai lệch nhiễm sắc thể tế bào động vật có vú, vi nhân chuột nhắt và đột biến ở HGPRT.

Sử dụng cho trẻ em:

Bệnh nhân nhi phải lọc máu: Erythropoietin beta được chỉ định cho trẻ sơ sinh (1 tháng tuổi đến 2 năm tuổi), trẻ em (2 đến 12 tuổi) và thiếu niên (12 đến 16 tuổi) để điều trị thiếu máu do suy thận mạn tính phải lọc máu. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân nhi dưới 1 tháng tuổi chưa được chứng minh. Dữ liệu về độ an toàn thu được từ các nghiên cứu này cho thấy rủi ro khi dùng thuốc cho bệnh nhân nhi bị suy thận mạn tính không cao hơn so với khi dùng thuốc cho người lớn suy thận mạn.

Bệnh nhân nhi không phải lọc máu: Dữ liệu lâm sàng đã ghi nhận việc sử dụng erythropoietin beta trên 133 bệnh nhân nhi thiếu máu do suy thận mạn tính mà không phải lọc máu, từ 3 tháng tuổi đến 20 tuổi, dùng liều 50 đến 250 đơn vị/kg tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, tuần 1 lần hoặc tuần 3 lần.

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi: Chưa ghi nhận sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả của thuốc khi dùng cho bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Nên lựa chọn và hiệu chỉnh liều cho từng bệnh nhân cao tuổi để đạt được và duy trì giá trị hematocrit mục tiêu (xem Liều dùng và cách dùng).

Bệnh nhân suy thận mạn tính:

Bệnh nhân suy thận mạn tính không phải lọc máu: Nên theo dõi huyết áp và hemoglobin thường xuyên giống như ở bệnh nhân phải lọc máu. Cần giám sát chặt chẽ chức năng thận và cân bằng nước – điện giải.

Huyết học: Cần có đủ thời gian để theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với erythropoietin beta trước khi điều chỉnh liều. Do thời gian cần thiết để tạo hồng cầu cũng như thời gian sống của hồng cầu kéo dài nên có thể phải mất từ 2 đến 6 tuần mới quan sát thấy sự thay đổi đáng kể nồng độ hemoglobin trước khi điều chỉnh liều sử dụng (tăng liều, giảm liều hoặc ngừng thuốc).

Thời gian chảy máu ở bệnh nhân suy thận mạn tính giảm về mức bình thường sau khi được điều trị thiếu máu bằng erythropoietin beta. Giảm thời gian chảy máu cũng được ghi nhận sau khi điều trị thiếu máu bằng cách truyền máu.

Theo dõi cận lâm sàng: Nên thường xuyên kiểm tra công thức máu toàn phần và số lượng tiểu cầu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, số lượng tiểu cầu và bạch cầu tăng vừa. Mặc dù mức độ tăng có ý nghĩa thống kê nhưng các giá trị này vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

Chế độ ăn: Bệnh nhân cần tuân thủ nghiêm ngặt chế độ ăn và lọc máu. Đặc biệt, tăng kali máu không phải tình trạng hiếm gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính. Trong các nghiên cứu được tiến hành tại Mỹ trên bệnh nhân lọc máu sử dụng erythropoietin beta, tăng kali máu đã được ghi nhận với tỷ lệ khoảng 0,11 mỗi bệnh nhân/năm, thường xảy ra ở bệnh nhân kém tuân thủ chế độ dùng thuốc, chế độ ăn và/hoặc lọc máu.

Kiểm soát lọc máu: Trong quá trình thẩm phân máu, bệnh nhân dùng erythropoietin beta có thể phải sử dụng heparin chống đông để dự phòng cục máu đông trong máy thẩm tích. Giống như tất cả các bệnh nhân phải lọc máu khác, bệnh nhân sử dụng erythropoietin beta cần được theo dõi thường xuyên các chỉ tiêu sinh hóa máu (bao gồm BUN, creatinin, phospho và kali) để đảm bảo hiệu quả lọc máu.

Thông tin cho bệnh nhân: Trong trường hợp bác sỹ cho phép bệnh nhân tự sử dụng erythropoietin beta tại nhà, cần cung cấp cho bệnh nhân đầy đủ thông tin về liều lượng và cách dùng, đồng thời lưu ý không được tái sử dụng bơm tiêm và thuốc.

Chức năng thận: Ở bệnh nhân trưởng thành bị suy thận mạn tính không phải lọc máu, nên giám sát chặt chẽ chức năng thận cũng như cân bằng nước và điện giải. Phân tích độ dốc của đường biểu diễn 1/nồng độ creatinin huyết thanh theo thời gian cho thấy độ dốc không thay đổi đáng kể trước và sau khi sử dụng erythropoietin beta.

Bệnh nhân hóa trị liệu ung thư:

Tăng huyết áp: Tăng huyết áp do nồng độ hemoglobin tăng cao đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng erythropoietin beta. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân, đặc biệt là ở bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp hoặc mắc các bệnh tim mạch.

Động kinh: Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng, 3,2% (n=2/63) bệnh nhân sử dụng erythropoietin beta tuần 3 lần và 2,9% (n=2/68) bệnh nhân được dùng giả dược có biểu hiện động kinh. Động kinh xảy ra ở 1,6% (n=1/36) bệnh nhân có huyết áp và hematocrit tăng cao. Tuy nhiên, những bệnh nhân sử dụng erythropoietin beta bị động kinh đều mắc bệnh thần kinh từ trước.

Biến cố huyết khối: Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng, 3,2% (n=2/63) bệnh nhân sử dụng erythropoietin beta tuần 3 lần và 11,8% (n=8/68) bệnh nhân được dùng giả dược gặp các biến cố huyết khối (như nghẽn mạch phổi, tai biến mạch máu não). Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng sử dụng erythropoietin beta hàng tuần, 6,0% (n=10/168) bệnh nhân sử dụng erythropoietin beta và 36% (n=6/165) (p=0,444) bệnh nhân được dùng giả dược gặp phải các biến cố huyết khối trên lâm sàng (như huyết khối tĩnh mạch sâu phải dùng thuốc chống đông, các biến cố nghẽn mạch như nghẽn mạch phổi, nhồi máu cơ tim, thiếu máu não, suy thất trái và bệnh vi mạch có huyết khối). Không thể đưa ra kết luận chính xác về mối liên quan giữa tăng nồng độ hemoglobin với các biến cố huyết khối trên lâm sàng do không có đủ dữ liệu về nồng độ hemoglobin trong nghiên cứu này.

Ảnh hưởng đến tăng sinh khối u: Chưa có đủ dữ liệu để khẳng định sử dụng erythropoietin beta có ảnh hưởng đến tăng sinh khối u hoặc làm chậm tiến triển khối u hay không.

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

Phụ nữ có thai:

Mức độ rủi ro đối với thai nhi: Nhóm C

Erythropoietin beta gây ra các tác dụng bất lợi trên chuột dùng liều cao gấp 5 lần liều dùng cho người. Trong các nghiên cứu trên chuột cái, đã ghi nhận tình trạng tăng thể trọng, chậm mọc lông bụng, chậm mở mắt, chậm hóa xương và giảm số lượng đốt xương đuôi trên chuột con F1 ở nhóm chuột dùng liều 500 đơn vị/kg. Ở chuột cái được tiêm tĩnh mạch erythropoietin beta, tỷ lệ mất thai có xu hướng tăng nhẹ ở nhóm dùng liều 100 và 500 đơn vị/kg. Erythropoietin beta không gây ra bất kỳ tác dụng bất lợi nào khi dùng liều cao tới 500 đơn vị/kg trên thỏ cái mang

thai (ngày thứ 6 đến 18 của thai kỳ). Chưa tiến hành các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt trên phụ nữ mang thai. Chỉ nên sử dụng erythropoietin beta trong thai kỳ nếu lợi ích thu được vượt hẳn rủi ro có thể xảy ra đến với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ erythropoietin beta có được tiết vào sữa mẹ hay không. Do nhiều thuốc được tiết vào sữa, nên thận trọng khi sử dụng erythropoietin beta cho phụ nữ cho con bú.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Tương tác của thuốc:

Chưa ghi nhận tương tác nào giữa erythropoietin beta với các thuốc khác trong các thử nghiệm lâm sàng.

Tương kỵ của thuốc:

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt về an toàn:

Khoảng 8% số bệnh nhân điều trị bằng erythropoietin beta có thể gặp phản ứng bất lợi.

Bệnh nhân thiếu máu bị suy thận mạn tính:

Phản ứng bất lợi hay gặp nhất trong quá trình điều trị bằng erythropoietin beta là tăng huyết áp hoặc nặng thêm tình trạng tăng huyết áp sẵn có, đặc biệt trong trường hợp thể tích hồng cầu đặc tăng nhanh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Con tăng huyết áp cùng với các triệu chứng giống bệnh não (như đau đầu và trạng thái lú lẫn, rối loạn cảm giác-vận động chẳng hạn rối loạn ngôn ngữ hoặc rối loạn dáng đi - tới cơn co cứng-co giật) cũng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân có huyết áp bình thường hoặc thấp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Huyết khối shunt có thể xuất hiện, đặc biệt ở bệnh nhân có xu hướng tụt huyết áp hoặc tình trạng rò động mạch gây biến chứng (như hẹp động mạch, phình động mạch) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Trong hầu hết các trường hợp, sự sụt giảm nồng độ ferritin trong huyết thanh đồng thời với sự gia tăng thể tích tế bào đặc được ghi nhận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Ngoài ra, sự gia tăng thoáng qua nồng độ kali và phosphat trong huyết thanh đã được ghi nhận trong những ca đơn lẻ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trong các ca đơn lẻ, bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) qua trung gian kháng thể trung hòa kháng erythropoietin beta liên quan đến liệu pháp erythropoietin beta đã được ghi nhận. Trong trường hợp PRCA qua trung gian kháng thể trung hòa kháng erythropoietin beta được chẩn đoán, phải ngưng sử dụng erythropoietin beta và không nên chuyển sang dùng một protein kích thích tạo hồng cầu khác (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các phản ứng bất lợi được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây.

Bệnh nhân ung thư:

Đau đầu và tăng huyết áp liên quan đến điều trị bằng erythropoietin beta có thể điều trị được bằng thuốc là các phản ứng hay gặp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ở một số bệnh nhân, tình trạng sụt giảm nồng độ sắt trong huyết thanh đã được ghi nhận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tần suất xuất hiện các biến cố tắc mạch do huyết khối ở bệnh nhân ung thư điều trị bằng erythropoietin beta cao hơn so với ở nhóm chứng không được điều trị hoặc dùng giả dược. Ở bệnh nhân được điều trị bằng erythropoietin beta, tần suất này là 7% so với 4% ở nhóm chứng; điều này không liên quan đến bất kỳ sự gia tăng tỷ lệ tử vong bởi tắc mạch do huyết khối nào so với nhóm chứng.

Các phản ứng bất lợi được liệt kê trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi:

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo hệ thống thuật ngữ MedDRA phân loại theo hệ cơ quan và tần suất. Các mức tần suất được xác định theo quy ước sau:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ tần suất (không thể ước lượng được tần suất từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi được cho là do điều trị bằng erythropoietin beta trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân suy thận mạn tính

Hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp Cơn tăng huyết áp	Hay gặp Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Hay gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Huyết khối shunt Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp Rất hiếm gặp

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi được cho là do điều trị bằng erythropoietin beta trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân ung thư

Hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất
Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp	Hay gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Biến cố tắc mạch do huyết khối	Hay gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Hay gặp

Trẻ sơ sinh đẻ non:

Tình trạng sụt giảm nồng độ feritin trong huyết thanh rất hay gặp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc:

Các phản ứng trên da có liên quan đến điều trị bằng erythropoietin beta như phát ban, ngứa, mề đay hoặc phản ứng tại vị trí tiêm có thể xuất hiện với tần suất hiếm gặp. Trong những trường hợp rất hiếm gặp, các phản ứng phản vệ liên quan đến điều trị bằng erythropoietin beta đã được ghi nhận. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, không phát hiện sự gia tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn.

Trong những trường hợp rất hiếm, đặc biệt khi bắt đầu điều trị, các triệu chứng giống cúm liên quan đến điều trị bằng erythropoietin beta như sốt, ớn lạnh, đau đầu, đau chân tay, khó chịu và/hoặc đau xương đã được ghi nhận. Các phản ứng này thường ở mức độ nhẹ hoặc vừa và giảm bớt sau vài giờ hoặc vài ngày.

Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với erythropoietin alfa hoặc darbepoetin alfa cho thấy đột quỵ được ghi nhận với tần suất hay gặp.

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

Quá liều và cách xử trí:

Các biểu hiện quá liều erythropoietin beta thường bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng tăng mạnh và/hoặc tăng nhanh nồng độ hemoglobin, kể cả các biến cố tim mạch. Bệnh nhân sử dụng quá liều erythropoietin beta cần được giám sát chặt chẽ các biến cố tim mạch và bất thường huyết học. Nên kiểm soát tình trạng tăng hồng cầu tạm thời bằng cách trích máu tĩnh mạch. Cần giám sát chặt chẽ tình trạng tăng nhanh nồng độ hemoglobin (> 1 g/dL sau mỗi 14 ngày). Ở bệnh nhân đáp ứng tạo máu quá mạnh, cần giảm nhiều erythropoietin beta theo chỉ dẫn (xem phần Liều dùng và cách dùng).

Đặc tính dược lực học:

Thuốc kích thích tạo hồng cầu. Mã ATC: B03XA01.

Erythropoietin beta là một glycoprotein có tác dụng kích thích tạo hồng cầu từ các tế bào tiền thân sớm hồng cầu trong tủy xương. Erythropoietin beta cũng tác dụng như một hormon biệt hóa và yếu tố kích thích phân bào.

Hoạt tính sinh học của erythropoietin beta đã được chứng minh *in vivo* trên các mô hình động vật (chuột cống khỏe mạnh và thiếu máu, chuột nhắt tăng hồng cầu).

Sau khi sử dụng erythropoietin beta, số lượng hồng cầu, tỷ lệ hemoglobin và hồng cầu lưới tăng lên tỷ lệ với đồng vị ^{59}Fe liên hợp. Thymidin liên hợp có nguyên tử ^3H đánh dấu cũng tăng lên khi ủ các tế bào nhân của lách với erythropoietin beta *in vitro* (nuôi cấy tế bào lách chuột nhắt).

Bằng phương pháp nuôi cấy tế bào tủy xương, erythropoietin beta đã được chứng minh là có tác dụng kích thích tạo hồng cầu đặc hiệu mà không ảnh hưởng đến quá trình tạo bạch cầu.

Không ghi nhận thấy độc tính của erythropoietin beta trên các tế bào tủy xương người. Sau khi dùng liều đơn erythropoietin beta, không ghi nhận ảnh hưởng của thuốc đến hành vi hoặc vận động của chuột và chức năng tuần hoàn hoặc hô hấp của chó.

Đặc tính dược động học:

Nghiên cứu dược động học trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân tăng urê máu cho thấy thời gian bán thải của erythropoietin beta tiêm tĩnh mạch là từ 4 đến 12 giờ và thể tích phân bố bằng 1-2 lần thể tích huyết tương. Kết quả tương tự đã được ghi nhận trong các thí nghiệm trên động vật với chuột tăng urê máu và chuột bình thường.

Sau khi tiêm dưới da erythropoietin beta cho bệnh nhân tăng urê máu, quá trình hấp thu thuốc kéo dài tạo ra nồng độ ổn định của thuốc trong huyết tương, theo đó nồng độ đỉnh đạt được sau trung bình 12-28 giờ. Thời gian bán thải cuối của thuốc kéo dài hơn so với khi tiêm tĩnh mạch, trung bình là 13-28 giờ.

Sinh khả dụng của erythropoietin beta khi tiêm dưới da bằng 23-42% so với tiêm tĩnh mạch.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ x 1 ml.

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C. Không được làm đông lạnh hoặc lắc. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng:

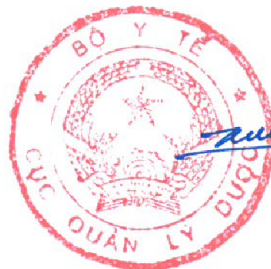
24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: BP

Sản xuất tại Argentina bởi cơ sở sản xuất:

Laboratorio Pablo Cassara S.R.L.

Carhue 1096 (Zip Code: C1408GBV), City of Buenos Aires - Argentina



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh