

返利凝25毫克膜衣錠

Revolade film-coated tablets 25mg

衛署藥輸字 第 025272 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-02-29

警語：肝毒性風險

Revolade可能引發肝膽功能異常、嚴重肝毒性及潛在致命性肝損傷。REVOLADE併用干擾素與ribavirin治療慢性C型肝炎病人，可能提高肝臟代償失調的風險。

開始施予Revolade前，應測量血清丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 及膽紅素；劑量調整期間，每2週測量一次；確立穩定劑量後，每月測量一次。若膽紅素升高，則必須檢測分率。

對於出現肝功能指數異常者，須在3至5日內重複測量，以評估血清肝功能指數的異常情形。若確定異常，則需每週監測血清肝功能指數，直到異常解除、穩定或回到基準濃度為止。

若肝功能正常病人其ALT濃度升至 $\geq$ 正常值上限 (ULN) 的3倍，或於治療前轉胺酶已升高之病人，其ALT濃度升至 $\geq$ 基準值的3倍 (或ULN的5倍，以較低者為準)，並且符合下列任一情況時，應停用

Revolade：

- 持續惡化，或
- 持續 ≥ 4 週，或
- 伴隨直接膽紅素 (direct bilirubin) 升高，或
- 伴隨肝功能受損的臨床症狀，或有證據顯示肝臟代償失調。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

25 毫克錠劑

每顆膜衣錠含有相當於25 mg游離態eltrombopag的eltrombopag olamine。

1.2 賦形劑

錠劑核心：

Magnesium stearate

Mannitol

Microcrystalline cellulose

Povidone

Sodium starch glycolate

錠劑膜衣：

Hypromellose

Macrogol 400 (polyethylene glycol 400)

Titanium dioxide (E171)

Polysorbate 80

1.3 劑型

膜衣錠劑。

1.4 藥品外觀

25 mg的錠劑，呈圓形、雙面凸出、白色、外包膜衣，一邊刻有「GS NX3」及「25」。

2 適應症

用於對於其他治療(例如:類固醇、免疫球蛋白等)失敗之免疫性血小板減少症(immune thrombocytopenia; ITP)成年病人(請見3.1及12章節)。

用於對於其他治療(例如:類固醇、免疫球蛋白等)失敗且診斷後持續六個月以上之6歲至17歲免疫性血小板減少症(immune thrombocytopenia; ITP)病人。

用於慢性C型肝炎病毒(HCV)感染的成年病人，治療其因血小板減少症而無法順利展開及持續干擾素治療(請參見第5.1和12章節)。

與標準免疫抑制療法併用，用於成年及12歲(含)以上嚴重再生不良性貧血(SAA)病人的第一線療法。

適用在對於免疫抑制療法反應不佳的嚴重再生不良性貧血(SAA)病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

使用方法

該錠劑應被口服給予。Eltrombopag應在服用任何含有多價陽離子的物品至少2小時之前或4小時之後服用，例如：制酸劑、乳製品 (或其他含有鈣離子的食物) 或含有多價陽離子的礦物質補充劑 (例如：鐵、鈣、鎂、鋁、硒、鋅) (請參見7及11章節)。

劑量與用法

Eltrombopag治療應在有治療血液疾病經驗或是有治療慢性C型肝炎病毒 (HCV) 感染及其併發症經驗的醫師監督下開始與持續進行。

Eltrombopag的劑量需求必須依據病人個別的血小板數目決定。Eltrombopag的治療目標不是使血小板數目正常化。

免疫性血小板減少症

使用最低劑量的Revolade，以達到並維持血小板數目 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ 。根據血小板數目的反應，實施劑量調整。請勿使用 Revolade來讓血小板數目達到正常值。臨床試驗顯示，Revolade開始投藥後，血小板數目通常會在1~2週內增加，並於停藥1~2週內下降。

成人與6-17歲之兒童及青少年

Eltrombopag的建議起始劑量為每日一次25 mg。

因本品不可剝半及磨粉，故不建議1-5歲之兒童服用。

監測與劑量調整

在開始使用Eltrombopag後，請視需要調整劑量，使血小板數目維持在 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ ，以減低出血風險。每日劑量請勿超過50 mg。

在接受Eltrombopag的期間內，應定期監測臨床血液學與肝功能檢查，並依血小板數目 (如表1所示) 調整Eltrombopag的給藥療程。在Eltrombopag治療的期間內，應每週評估全血球數目 (CBC)，包括血小板數目與周邊血液抹片，直到達到穩定的血小板數目 ($\geq 50,000/\mu\text{l}$ 至少4週) 為止。之後應每個月蒐集CBC資料，包括血小板數目與周邊血液抹片。

應依臨床上地指示，使用最低的有效給藥療程，來維持血小板數目。

表1 ITP病人Eltrombopag的劑量調整

血小板數目	劑量調整或處置
治療至少兩週後 < 50,000/ μ l	可增加每日劑量25mg至最高劑量每日50mg [*] 。
$\geq$ 50,000/ μ l至150,000/ μ l	使用最低的Eltrombopag劑量和/或伴隨的ITP治療以維持血小板數目以避免或減少出血。
> 150,000/ μ l至250,000/ μ l	可減少每日劑量25mg，等待二週以評估此項調整之影響並做接續劑量調整◆。
> 250,000/ μ l	停用Eltrombopag，增加血小板數目的監測至每週二次。 一旦血小板數目 $\leq$ 100,000/ μ l，以減少每日劑量25mg重新展開治療。

^{*}- 對於每隔一天服用25mg eltrombopag的病人，將劑量增加至每日一次25mg。

◆- 對於每天服用25mg eltrombopag的病人，應考慮每隔一天服用一次25mg的劑量。

Eltrombopag的給予可以附加於其他的ITP藥品。依醫學上適當性，調整併用的ITP藥品之劑量，以避免在Eltrombopag治療期間過度增加血小板的量。

在考慮進行另一次劑量調整前，至少等待2週，以觀察劑量調整對病人血小板反應的任何影響。

無論增加或減低劑量，標準的劑量調整均為每日一次25 mg。不過，少數病人可能需要在不同的日子合併使用不同強度的膜衣錠劑型。

中止

如果經過為期4週、每日1次50 mg的Eltrombopag治療後，血小板數目的增加量仍不足以預防具臨床意義的出血事件，則應中止Eltrombopag治療。

病人必須接受週期性地臨床評估而且必須由治療的醫師依據個別的狀況決定治療的持續。對於未切除脾臟的病人，包含脾臟切除術之相關評估。當中止治療時，會有血小板低下再復發的可能 (請參見5.1章節)。

與慢性C型肝炎 (HCV) 相關的血小板減少症

Eltrombopag若併用抗病毒藥物，則應參考併用藥物的個別完整處方資訊，獲取完整詳細的藥物安全資訊或禁忌症。

臨床試驗顯示，Eltrombopag開始投藥後，血小板數目通常會在1週內增加。

治療的目的是使用最低劑量的Eltrombopag使血小板數目達到臨床實務上可開始抗病毒治療的標準。在抗病毒的療程中，治療的目的是保持血小板數目 (通常約在50,000 - 75,000/ μ l) 以避免出血併發症的風險，需避免血小板數目 $\geq$ 75,000/ μ l。使用最低所需的Eltrombopag劑量以達到此目標，請根據血小板數目的反應實施劑量調整。

初始劑量

Eltrombopag的初始劑量為25 mg每日一次。輕度肝功能不全的病人，無需調整劑量 (請參見11章節)。

監測和劑量調整

應每2週增加25 mg的Eltrombopag，以達到展開抗病毒治療的目標血小板數目，並應於開始進行抗病毒治療之前，每週監測血小板數目。在抗病毒治療開始之時，血小板數目可能會降低，應避免立即調整eltrombopag劑量 (請參見表2)。

在抗病毒治療期間，應根據需求調整eltrombopag劑量，以避免因血小板數目降低使病人有出血風險，而降低長效型干擾素 (peginterferon) 之劑量 (請參見表2)。在抗病毒治療期間，應每週定期監測血小板數目，直至血小板數目達到穩定狀態為止，通常大約介於50,000 - 75,000/ μ l，之後應每一個月定期執行血液常規檢查 (CBC)，包括血小板數目及周邊血液抹片在內。若血小板數目超過預定目標，則應考慮將每日劑量降低25 mg，等待2週後，評估其效應及後續是否必須調整劑量。

使用劑量，請勿超過每日一次75 mg eltrombopag。

表2 HCV病人在抗病毒治療期間調整的eltrombopag劑量。

血小板數目	劑量調整或處置
治療至少2週後 < 50,000/ μ l	將每日劑量增加25 mg，最多增加至75 mg /日。
$\geq 50,000/\mu$ l 至 $\leq 100,000/\mu$ l	根據需要使用最低劑量的eltrombopag，以避免降低長效型干擾素之劑量。
> 100,000/ μ l 至 $\leq 150,000/\mu$ l	將每日劑量降低25 mg，等待2週後，評估其效應及後續是否必須調整劑量◆。
> 150,000/ μ l	停用eltrombopag，將血小板監測頻率增加至每週兩次。 當血小板數目達到 $\leq 100,000/\mu$ l時，將每日劑量降低25 mg以重啟治療*。

* - 若病人每日服用一次25 mg eltrombopag，則應考慮以隔日給予25 mg 之方式重啟治療。

◆ - 在抗病毒治療開始之時，血小板數目可能會降低，應避免立即調整eltrombopag劑量。

停藥

若以75 mg 之 eltrombopag 治療2週後，未達到開始進行抗病毒治療需要的血小板濃度，則應停用eltrombopag。

當停用抗病毒治療藥物時，應終止eltrombopag治療。血小板數目過多或重要肝臟檢驗結果異常時，亦必須停藥。

嚴重再生不良性貧血的第一線療法

Revolade應與標準免疫抑制療法同時開始使用。

不應超過Revolade的初始劑量。

初始劑量

成人與12到17歲的青少年

Revolade的建議初始劑量為75 mg每日一次，持續6個月。

Eltrombopag之監測與劑量調整

進行Revolade療法期間，應全程定期進行臨床血液學與肝功能監測。

應依據血小板計數，調整Revolade之劑量療程，如表3所示。

表4摘述了肝功能異常以及血栓/栓塞事件之Revolade的劑量暫停、降低或停藥建議。

表3 嚴重再生不良性貧血第一線療法中之Revolade劑量調整

血小板計數結果	劑量調整或反應
>200,000/ μ l至 $\leq$ 400,000/ μ l	每2週將每日劑量降低25 mg，直到可維持血小板計數 $\geq$ 50,000/ μ l的最低劑量。
>400,000/ μ l	暫停Revolade一週。 一旦血小板計數 <200,000/ μ l，以降低25 mg 的每日劑量再次開始使用Revolade*。
* 對於接受25 mg Revolade每日一次的病人，應考慮調整為每隔一天服用一次25 mg。	

表4 針對肝功能異常以及血栓/栓塞事件之劑量調整

事件	建議
肝功能異常	ALT增加到 $>6 \times \text{ULN}$： 暫停Revolade。 一旦ALT $<5 \times \text{ULN}$，以相同劑量再次開始使用Revolade。 <u>再次開始使用Revolade之後，ALT增加到 $>6 \times \text{ULN}$ (且無法歸咎於其他原因，例如血清病 [serum sickness]、敗血症或唑 [azole]類抗真菌藥物)：</u> 至少每3到4天監測一次ALT。 <u>如果再次進行血液檢測，ALT仍 $>6 \times \text{ULN}$：</u> 暫停Revolade。 一旦ALT $<5 \times \text{ULN}$，以比之前每日劑量低 25 mg 的劑量，再次開始使用Revolade。 <u>如果劑量降低後ALT仍回到 $>6 \times \text{ULN}$：</u> 將Revolade的每日劑量再降低25 mg，直到ALT $<5 \times \text{ULN}$。

事件	建議
血栓/栓塞	使用Revolade期間的任何時候發生深部靜脈栓塞、肺栓塞、短暫性腦缺血發作(TIA)或中風、心肌梗塞： 停用Revolade但繼續使用免疫抑制療法。如果發生血栓時的血小板計數 $>50,000/\mu\text{l}$，建議經臨床評估後使用 enoxaparin 或另一種合適的抗凝血劑，直到血小板計數降至 $<20,000/\mu\text{l}$ 或完成標準3到6個月抗凝血劑療程為止。

停藥

Revolade治療的總持續時間為6個月。

過度的血小板計數反應(依表3所示)，或特定不良事件(依表4所示)，也需要停用 Revolade。

對免疫抑制療法反應不佳的(難治型)嚴重再生不良性貧血

初始劑量

Eltrombopag起始劑量為50 mg 每日一次。對於東亞與東南亞裔的病人，eltrombopag起始劑量應該減少為25 mg 每日一次(請參見第11章節)。若病人存在第7對染色體細胞遺傳學異常，則不應給予治療。

監測和劑量調整

達到血液學反應需要劑量調整，通常最高劑量為150 mg，並且在eltrombopag開始治療後最多可能需要16週達成(請參見第12章節)。每2週視需要而增量50 mg，以達到目標血小板計數 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ 的目標。針對每天使用25 mg的病人，先增加至每日劑量50 mg，再依50 mg 的增額調升劑量。每日劑量不應超過150 mg。接受eltrombopag治療期間，應定期進行臨床血液學和肝功能監測，並且根據表5所列血小板計數調整 eltrombopag劑量療程。

表5 對免疫抑制療法反應不佳的嚴重再生不良性貧血病人的eltrombopag劑量調整

血小板數目	劑量調整或處置
治療至少2週後 $< 50,000/\mu\text{l}$	將每日劑量增加50 mg，最多增加至150 mg/日。 針對每天使用25 mg的病人，先增加至每日劑量50 mg，再依50 mg 的增額調升劑量。
$\geq 50,000/\mu\text{l}$ 至 $\leq 150,000/\mu\text{l}$	使用最低劑量的eltrombopag以維持血小板計數。
$> 150,000/\mu\text{l}$ 至 $\leq 250,000/\mu\text{l}$	將每日劑量降低50 mg。等待2週後，評估其效應及後續是否必須調整劑量。
$> 250,000/\mu\text{l}$	停用eltrombopag至少1星期。

當血小板數目達到 $\leq 100,000/\mu\text{l}$ ，將每日劑量降低50mg重新開始治療。

三系反應者(白血球、紅血球和血小板)的劑量逐漸減量

針對達到三系反應的病人，包括不需仰賴輸血，持續至少8週者：Eltrombopag的劑量可減少50%。

若減少劑量後的8週後血球計數仍維持穩定，則停用eltrombopag並且監測血球計數。如果血小板計數降至低於 $30,000/\mu\text{l}$ 、血色素低於9 g/dL或是ANC低於 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ，則依前次有效劑量重新開始eltrombopag治療。

停藥

如果eltrombopag治療16週後沒有發生血液學反應，則應停止治療。如果偵測到新的細胞遺傳學異常，應評估持續使用eltrombopag治療是否合適(請參見第5.1及8.1章節)。過度的血小板計數反應(依表5所示)或重要的肝功能檢測異常亦需停用eltrombopag (請參見第8.1及8.2章節)。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能受損

腎功能受損的病人無須調整劑量。腎功能受損的病人應小心使用Eltrombopag，並密切接受監測，例如檢測血清肌酐酸及/或執行尿液分析。(請參見11章節)。

嚴重腎功能不全之病人在使用REVOLADE時應小心使用並且可以考慮增加劑量。

肝功能受損

考量肝功能不全之平均全身性暴露量與健康者之差異、REVOLADE可能造成之AST、ALT與膽紅素增加之不良反應及缺少亞洲族群之肝功能不全者之療效與安全性資料，對於肝臟功能不全的ITP病人 (Child-Pugh score ≥ 5) 不應使用Eltrombopag，除非預期的利益比確認的門靜脈血栓風險更重要。

若須使用於這類病人應考慮降低中度及嚴重肝功能不全者之起始劑量 (雖然中度及嚴重肝功能不全者在單次給藥14天後之平均血小板數目仍低於健康者)。

若肝功能不全的ITP病人，確實有必要使用Eltrombopag，起始劑量必須為25 mg每天一次。於肝功能不全病人投予Eltrombopag起始劑量後需等待3週才可考量增加劑量。

對於慢性HCV及輕度肝功能不全 (Child-Pugh ≤ 6) 的血小板減少病人無需調整劑量。

慢性HCV和肝功能不全的難治型嚴重再生不良性貧血病人，Eltrombopag的起始劑量為25mg每天一次 (請參見11章節)。於慢性HCV且肝功能不全血小板減少病人應投予最低劑量至少2週後才可考量增加Eltrombopag之劑量。

使用Eltrombopag治療用以準備進行侵入性手術或是HCV病人接受抗病毒療程，對於具有嚴重慢性肝臟疾患的血小板減少病人會有增加副作用的風險，包括肝臟代償失調及血栓事件 (請參見5.1及8.2章節)。

在一項、未曾接受免疫抑制療法之嚴重再生不良性貧血病人的臨床試驗中，基期 (baseline) AST/ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 的病人不符合參與試驗資格。在第一線治療中，肝功能不全病人的Revolade初始劑量，應視需要依據臨床判斷、耐受能力以及肝功能密切監測結果加以判定。

老年病人(65歲及以上)

年滿65歲之ITP病人使用Eltrombopag的資料十分有限，且無治療年滿85歲之ITP病人的臨床經驗。在Eltrombopag的臨床研究中，在年滿65歲與較年輕的受試者中，

Eltrombopag的安全性整體而言並無臨床顯著差異。在其他已報導的臨床經驗中，並未在老年與年輕病人間發現反應上的差異，但無法排除某些老年人具有較高的敏感性 (請參見11章節)。

由於年滿75歲之HCV和嚴重再生不良性貧血病人使用eltrombopag治療的資料十分有限，因此在針對此類病人用藥時，應特別謹慎 (請參見5.1章節)。

東亞與東南亞裔病人

東亞與東南亞裔的ITP病人，包含肝功能不全的病人，Eltrombopag的起始劑量應考慮降為25 mg每天一次 (請參見11章節)。

應持續監測病人的血小板數目，並遵循進一步調整劑量的標準條件。

兒童族群

由於尚未有足夠的安全性和療效資料及考慮本品不可剝半及磨粉，REVOLADE不建議使用於5歲(含)以下的慢性血小板缺乏紫斑症 (ITP) 兒童。由於尚未有足夠的安全性及療效資料，REVOLADE不建議使用於慢性C型肝炎病毒 (HCV) 相關之血小板減少症及難治型嚴重再生不良性貧血之兒童與18歲以下的青少年。目前尚未建立未曾接受免疫抑制療法之未滿12歲兒童病人的Revolade療效及安全性。

4 禁忌

對於Eltrombopag或是任何其中賦形劑過敏的病人(請見1.2章節)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

患有晚期慢性肝臟疾病 (定義為低白蛋白濃度 ≤ 35 g/L或MELD分數 ≥ 10) 且血小板過低的HCV病人，接受eltrombopag併用干擾素治療，會增加潛在致死性肝臟代償失調與血栓事件等不良反應風險。此外，在治療效益方面，相較於整體族群，此群晚期慢性肝臟疾病病人 (尤其是基期值白蛋白濃度 ≤ 35 g/L者)，其達成持續性病毒學反應 (sustained virological response, SVR) 之比例沒有太大的表現並未較安慰劑組好很多。應僅可由具有晚期HCV控制經驗的醫師，開始為此群病人進行eltrombopag治療，而且僅可在具有血小板過低風險或之前無法使用抗病毒治療，但必須開始介入治療的情況下進行治療。若認定臨床病情適合治療時，必須密切監測此群病人。

併用直接作用型抗病毒藥物

目前尚未確立併用經許可治療慢性C型肝炎感染之直接作用型抗病毒藥物的安全性與療效。

肝毒性風險

使用Eltrombopag可能會引起肝功能異常。在使用Eltrombopag治療慢性ITP病人的對照臨床試驗中，曾觀察到血清丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 與膽紅素增加的現象 (請參見8.2章節)。

這些發現大部分均為輕微的 (1至2級)、可逆且未伴隨代表肝功能障礙的臨床顯著症狀。在三個針對慢性ITP成人病人進行以安慰劑為對照的研究中，有一位使用Eltrombopag與一位使用安慰劑治療的病人，發生第四級的肝功能檢驗數值異常。在兩項針對慢性ITP兒童病人 (1至17歲) 的安慰劑對照研究中，ALT至正常上限3倍 ($\times$ ULN) 的報告在eltrombopag和對照組分別為4.7% 和0%。

在對HCV病人的兩項對照的臨床研究中，eltrombopag與安慰劑組分別有34 % 及38 % 之病人出現ALT或AST $\geq 3 \times$ ULN的報告。大多數接受eltrombopag併用長效型干擾

素/ribavirin治療的病人，都會發生間接膽紅素過高 (indirect hyperbilirubinaemia) 的現象，整體而言，eltrombopag與安慰劑組分別有76 % 及50 % 之病人的總膽紅素 $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ 。

於一項單臂、開放性臨床試驗中，未曾接受免疫抑制療法的SAA病人，接受Revolade與h-ATG和cyclosporine併用之後，有43.5% (40/92)的病人ALT或AST $> 3 \times \text{ULN}$ ，且總膽紅素 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 。這些事件均未導致停藥。

於一項單臂第二期單一療法難治型嚴重再生不良性貧血試驗，有26% (11/43)病人出現因轉胺酶升高引起的不良事件，5%之病人同時出現ALT或AST $> 3 \times \text{ULN}$ 和總(間接)膽紅素 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 的報告，21%之病人出現ALT或AST $> 3 \times \text{ULN}$ 和9%之病人出現 $> 5 \times \text{ULN}$ 的報告，14%之病人出現總膽紅素 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 。

對於ITP、HCV以及難治型SAA病人，在開始使用Eltrombopag之前和劑量調整期間每2週一次，以及劑量穩定後每月一次，需測量血清ALT、AST、膽紅素濃度。

Eltrombopag能抑制UGT1A1與OATP1B1，其可能會引起間接膽紅素過高，若膽紅素升高，則應分別檢測直接及間接膽紅素。若為評估異常的血清肝臟檢驗，需在3至5天內重複進行檢驗。如果確認出現異常，必須持續監測血清肝臟檢驗數值，直到異常緩解、穩定或回復到基期值 (baseline level) 為止。若肝功能正常病人其ALT濃度升至 $\geq$ 正常值上限 (ULN) 的3倍，或於治療前轉胺酶已升高之病人其ALT濃度升至 $\geq$ 基準值的3倍 (或ULN的5倍，以較低者為準)，並且符合下列任一情況時，應停用

REVOLADE：

- 持續惡化，或
- 持續出現 ≥ 4 週，或
- 伴隨直接膽紅素增加，或
- 伴隨肝損傷的臨床症狀或有證據顯示肝臟代償失調

對於嚴重再生不良性貧血的第一線療法，開始使用Revolade之前應測量ALT、AST及膽紅素，住院接受ATG合併治療期間每兩天追蹤一次，後續治療期間每兩週追蹤一次。ALT濃度增加時，應依照表4之建議加以控制。

於臨床試驗中發現嚴重肝損傷的零星個案。這些事件於停用Revolade後，上升的肝臟實驗室檢測數值得以改善或緩解。在針對未曾接受免疫抑制療法之SAA或難治型SAA病人之臨床試驗中，沒有發現與Revolade 相關之嚴重肝臟損傷個案，然而用藥的病人中屬於此病症之人數有限。

由於難治型嚴重再生不良性貧血病人可用最高核准劑量(150毫克/每日)，且因為反應的性質，可能會在該病人族群中發生藥物誘導性肝損傷。

肝臟代償失調 (併用干擾素時)

慢性C型肝炎病人的肝臟代償失調：對於基期低白蛋白濃度 ($\leq 35 \text{ g/L}$) 或末期肝病評分模型 (Model for End Stage Liver Disease, MELD) 分數 ≥ 10 的病人，需小心監測是否出現肝臟代償失調的癥候與症狀。

伴隨肝硬化之慢性 HCV病人在接受 α 干擾素治療時，可能會有發生肝臟代償失調的風險。在兩項針對血小板過低之 HCV病人進行的對照臨床研究中顯示，eltrombopag組 (11%) 通報肝臟代償失調 (腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血、自發性細菌性腹膜炎) 的比率，高於安慰劑組 (6 %)。而基期低白蛋白濃度

($\leq 35 \text{ g/L}$) 或MELD分數 ≥ 10 之病人的肝臟代償失調風險，為較早期肝病病人的三倍，且致死性不良事件風險亦較高。此外，在治療效益方面，相較於安慰劑組，此群

病人達到SVR之比例較治療組的整體表現 (尤其是基期白蛋白濃度 ≤ 35 g/L者) 差。僅有在謹慎評估預期效益與風險後，才可讓此群病人使用eltrombopag，並應謹慎監測具有上述特性之病人是否出現肝臟代償失調的癥候及症狀。應參考各干擾素的產品特性摘要，以瞭解停藥標準，若因肝臟代償失調而中斷抗病毒治療，則應停用eltrombopag。

血栓/血栓栓塞併發症

針對接受干擾素治療之血小板過低HCV病人進行的對照研究 (n = 1439) 顯示，在接受eltrombopag治療的955位受試者中，有38位 (4 %) 發生血栓栓塞事件 (thromboembolic events, TEE)，安慰劑組的484位受試者中，則有6位 (1 %) 發生TEE。研究中通報的血栓/血栓栓塞併發症包含靜脈與動脈事件，大部分為非嚴重的TEE，並於研究結束時已緩解，兩個治療組最常見的TEE為肝門靜脈血栓 (eltrombopag組為2 %，安慰劑組為 < 1 %)，未觀察到開始治療與TEE事件之間有時序關係。低白蛋白濃度 (≤ 35 g/L) 或MELD分數 ≥ 10 之病人的TEE風險，是白蛋白濃度較高者的兩倍，而年滿60歲者的TEE風險，是較年輕病人的兩倍。僅有在謹慎評估預期效益與風險後，才可讓此群病人使用eltrombopag，並應謹慎監測病人是否出現TEE之癥候及症狀。

患有慢性肝病病人 (CLD) 為了準備進行侵入性醫療處理，接受每日1次75 mg Eltrombopag 兩週後，有發現血栓事件風險 (TEEs) 的增加。在接受eltrombopag治療的143位CLD成人病人中，有六位 (4 %) 發生TEE (皆發生於肝門靜脈系統)，安慰劑組的145位受試者中，有兩位 (1 %) 發生TEE (一例發生於肝門靜脈系統，另一例為心肌梗塞)。在6位接受eltrombopag治療的病人中，有五位於服用最後一劑eltrombopag後30日內，發生血小板數目 $> 200,000/\mu\text{l}$ 的血栓併發症。Eltrombopag不適合在準備進行侵入性手術時，用於治療慢性肝病病人的血小板數目過低。

在針對ITP進行的eltrombopag臨床試驗中，觀察到在低及正常血小板數目時發生血栓事件，因此讓具有已知血栓風險因子的病人使用eltrombopag時，應特別謹慎，上述風險因子包含但不限於先天性 (例如凝血第5因子變異 [Factor V Leiden]) 或後天性 (例如ATIII缺乏症、抗磷脂症候群) 風險因子、高齡、病人長時間缺少活動、惡性腫瘤、避孕藥及荷爾蒙取代療法、手術/外傷、肥胖以及吸煙。應密切監測血小板數目，若血小板數目超過目標值，則考慮降低eltrombopag劑量或停藥 (請參見3.1章節)。無論因為何，應考量有血栓事件 (TEE) 風險之病人的風險/效益之平衡性 (請參見3.1章節)。在難治型嚴重再生不良性貧血臨床試驗中並未發現血栓栓塞事件，然而用藥的病人中屬於此病症之人數有限。由於難治型嚴重再生不良性貧血病人可用最高核准劑量 (150 毫克/每日)，且因為反應的性質，可能會在該病人族群中發生血栓栓塞事件。

肝臟功能不全 (Child-Pugh score ≥ 5) 的ITP病人不應使用eltrombopag治療，除非預期的利益較已知的門靜脈血栓風險更重要，若認為治療適當，而讓肝臟功能不全的病人使用eltrombopag 時，應特別謹慎 (請參見3.3、8.1章節)。

停用REVOLADE後發生出血

ITP病人停止eltrombopag治療可能會再出現血小板低下。大部分病人在停用Eltrombopag後2週內，血小板計數會回復基礎水平，這將會造成出血風險增加，且可能會使某些病人發生出血。如果在病人服用抗凝血劑或抗血小板劑時停用Eltrombopag，其出血風險會增加。建議當停止Eltrombopag治療時，應根據現行治療準則重新給予ITP治療。額外的醫療處置可能包括中斷抗凝血劑及/或抗血小板劑、

逆轉抗凝血劑(reversal of anticoagulation) 或補充血小板。在停用Eltrombopag後，必須每週監測血小板計數持續4週。

HCV臨床試驗顯示，長效型干擾素、ribavirin以及eltrombopag停藥後，胃腸道出血(含嚴重與死亡病例)的發生率較高，因此在中斷治療後，應謹慎監測病人是否出現胃腸道出血之癥候及症狀。

骨髓網狀蛋白形成和骨髓纖維化的風險

Eltrombopag可能增加骨髓內網狀蛋白纖維進展或惡化的風險。然而與其他血小板生成素受體(TPO-R)活化劑一樣，該發現的相關性尚未確立。

開始使用Eltrombopag前，應該密切檢測周邊血液抹片(peripheral blood smear)，以建立治療前細胞形態學的異常。在確定穩定的Eltrombopag劑量後，應每月檢測包含白血球細胞分類計數(WBC differential)的全血細胞計數(FBC)。如果觀察到不成熟或發育不良的細胞，應檢測周邊血液抹片是否有新的或惡化的形態學異常(例如淚滴和有核紅細胞，未成熟的白血球細胞)或血球減少。如果病人出現新的或惡化的形態學異常或血球減少，應停止Eltrombopag的治療，並考慮進行骨髓切片檢查，包括纖維化的染色。

目前罹患之骨髓發育不良症候群(MDS)惡化

TPO-R致效劑是生長因子，其可以誘使血小板生成祖細胞擴增(expansion)、分化和生產血小板。TPO-R主要在骨髓系統(myeloid lineage)中的細胞表面表現。對於TPO-R致效劑，具有可能會刺激既有之血液性惡性腫瘤發生惡化的可能，例如骨髓發育不良症候群(MDS)。

在使用TPO-R致效劑治療MDS病人的臨床研究中，觀察到骨髓母細胞數目暫時性增加的病例，亦曾報導MDS惡化為急性骨髓性白血病(AML)的病例。

在診斷成人與老年病人的ITP或SAA時，應先排除其他可能造成血小板過低的原因，特別應排除MDS的診斷，並應考慮執行骨髓穿刺與切片，以瞭解病程與治療情況，尤其是在病人年滿60歲、出現全身性症狀或周邊血液中骨髓芽細胞(blast)增加等異常徵候時。

目前尚未確立使用eltrombopag治療化療誘發型血小板數目過低或MDS等血小板數目過低疾病的療效與安全性。

在非臨床試驗的條件下，不得使用eltrombopag治療許可適應症以外之MDS引起的血小板低下症，或其他原因引起的血小板數目過低。

一項隨機，雙盲，安慰劑對照，多中心，依國際預後評分系統(IPSS)分為中度1型，中度2型或高危險型骨髓發育不良症候群伴隨血小板低下症病人，接受azacitidine合併eltrombopag或安慰劑治療，因無療效及增加MDS惡化，包含惡化至急性骨髓性白血病而終止的臨床試驗。共356名病人(eltrombopag組179位，安慰劑組177位)依國際預後評分系統(IPSS)分組並以1比1隨機分配：eltrombopag組，中度1型(n = 64，36%)，中度2型(n = 79，44%)，高危險型(n = 36，20%)對比安慰劑組，中度1型(n = 65，37%)，中度2型(n = 79，45%)，高危險型(n = 33，19%)。病人接受eltrombopag治療，起始劑量為200毫克每日一次，最高至300毫克每日一次，或安慰劑並伴隨azacitidine至少6個週期。根據中心審查評估，於eltrombopag組和安慰劑組分別有76起(42%)和67起(38%)無惡化存活時間事件。根據中心審查評估，eltrombopag組和安慰劑組分別有21位(12%)和10位(6%)病人惡化至急性骨髓性白血病(HR [95% CI] = 2.66 [1.31, 5.41]，顯示此試驗中eltrombopag組惡化至急性骨髓性白血病的相對風險增加166%)。最後分析顯示，安慰劑組整體存活較好，

eltrombopag組總共57位(32%)病人死亡對比安慰劑組的51位(29%)(HR [95% CI] = 1.42 [0.97, 2.08]，顯示此試驗中eltrombopag組的相對死亡風險增加42%)。

SAA病人的細胞遺傳學異常以及惡化為MDS/AML

已知細胞遺傳學異常發生於SAA病人，但未知eltrombopag是否提高SAA病人的細胞遺傳學異常風險。

於一項單一組別、對象為未曾接受免疫抑制療法之SAA病人的試驗，對病人進行骨髓穿刺以評估是否出現細胞遺傳學異常。於試驗所有族群中，153名病人裡有15名(10%)發生新的細胞遺傳學異常。這15名病人中：7名病人失去第7號染色體，其中6名發生於6.1個月以內；4名病人出現未知影響的染色體畸變；3名病人第13號染色體有缺失；1名病人在5年時進行的骨髓追蹤評估顯示具有分化不良的特徵且細胞過多，這是有可能是發展為MDS的徵象。於Revolade給藥時間為第1天到第6個月 (Revolade D1-M6) 族群，有7名病人出現新的細胞遺傳學異常，其中4名失去第7號染色體；這4起異常發生於6.1個月內。目前不清楚觀察到的這些現象是否與潛在疾病、免疫抑制療法以及/或接受Revolade治療有關。

在第II期以eltrombopag治療難治型SAA的臨床試驗中，觀察到19%的病人發生新的細胞遺傳學異常[8/43 (其中有5位病人發生第7對染色體變化)]，從參與試驗至發生細胞遺傳學異常的時間中位數為2.9個月。

在eltrombopag用以治療SAA的臨床試驗中，曾有4%的病人(5/133)診斷為MDS，從eltrombopag開始治療至診斷的時間中位數為3個月。

對於先前的免疫抑制療法難治型，或先前已接受多種治療的SAA病人，在開始接受eltrombopag治療前、治療第3個月以及此後的6個月，建議骨髓穿刺檢查是否有細胞遺傳學異常。若偵測到新的細胞遺傳學異常，應評估是否適合繼續使用eltrombopag治療。

眼部變化

Eltrombopag的毒理學研究曾在齧齒目動物身上觀察到白內障 (請參見10.3章節)。針對接受干擾素治療的血小板數目過低HCV病人進行的研究 (n = 1439) 顯示，eltrombopag組有8 % 的病人，通報先期罹患之白內障惡化或新發生白內障，安慰劑組則有5 %。接受干擾素、ribavirin以及eltrombopag治療的病人，亦曾通報視網膜出血 (大多為第1或2級)，發生機率在eltrombopag組與安慰劑組皆為2 %，出血主要是發生於視網膜表面 (視網膜前出血)、視網膜下層 (視網膜下出血) 或視網膜組織內，建議針對病人進行常規眼科監測。

QT/QTc延長

在針對每日服用150 mg eltrombopag 之健康受試者進行的QTc研究中，未觀察到對心臟再極化具有臨床意義之影響，針對ITP病人及血小板數目過低之HCV病人進行的臨床試驗，則有QTc間隔延長的案例報告，上述QTc間隔延長事件的臨床意義未知。

Eltrombopag反應減少

當在建議劑量範圍內的Eltrombopag療法出現反應減少或是無法維持血小板反應的情況，應立即檢查造成的原因，包括骨髓網狀蛋白增加。

兒童族群

上述之警告和注意事項亦適用於兒童族群。

5.3 操作機械能力

Eltrombopag 對於駕駛表現或操作機械之能力的影響甚小，但是在考量病人執行需要判斷、運動及認知技能之任務的能力時，應謹記病人的臨床病情以及eltrombopag 的不良反應特性，包括頭暈與警覺性不足。

5.4 實驗室檢測

干擾血清學檢測

Eltrombopag具高度著色，因此有可能干擾一些實驗室檢測。已有報告指出服用Revolade的病人其血清變色及總膽紅素和肌酐酸的檢測受到干擾。若實驗室檢測結果和臨床的觀察結果不一致，評估同時期的轉胺酶數值可能有助於確定臨床上出現黃疸時低量總膽紅素的有效性，並應於出現未預期性高血清肌酐酸時檢測血中尿素。使用另一種方法重新檢測也可能有助於確定結果的有效性。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

缺乏懷孕婦女使用eltrombopag的資料或資料非常有限。在動物生殖和發育毒性研究中，在器官形成期間給予懷孕大鼠口服eltrombopag，在母體毒性劑量下，會導致胚胎死亡及降低胎兒體重。

只有當預期效益及風險評估對胎兒合理時，才可在懷孕期間使用eltrombopag。

一項胚胎-胎兒發育研究中，在器官形成期給懷孕大鼠口服eltrombopag，劑量為10、20 或60 mg/kg/天(根據ITP病人每天eltrombopag 75 mg之AUC，為0.8、2 和6倍人類臨床暴露量，或根據HCV病人每天eltrombopag 100 mg之AUC，為0.3、1和3倍人類臨床暴露量)。在最高劑量下觀察到胎兒體重下降(6%至7%)和頸肋骨輕微增加，最高劑量下同時對母體產生毒性。然而，沒有觀察到重大結構畸形的證據。

一項胚胎-胎兒發育研究中，在器官形成期給予懷孕兔子口服eltrombopag，劑量為30、80 或150 mg/kg/天(根據ITP病人每天eltrombopag 75 mg之AUC，為0.04、0.3和0.5倍人類臨床暴露量，或根據HCV病人每天eltrombopag 100 mg之AUC，為0.02、0.1和0.3倍人類臨床暴露量)。沒有觀察到胎兒毒性、胚胎致死性或致畸性的證據。

在懷孕大鼠(F0)的產前和產後發育毒性研究中，於妊娠第6 天到哺乳第20 天口服eltrombopag。在劑量高達 20 mg/kg/天時(根據ITP病人每天eltrombopag 75 mg之AUC，為2倍人類臨床暴露量，或根據HCV病人每天eltrombopag 100 mg之AUC，等同於人類臨床暴露量)，未觀察到對母體生殖功能或後代(F1)發育的不良影響。在後代(F1)的血漿中檢測到eltrombopag。幼鼠體內的血漿濃度隨著對F0母鼠給藥劑量增加而增加。

6.2 哺乳

目前不清楚Eltrombopag其代謝物是否會從母乳排出。動物試驗已經顯示Eltrombopag可能由乳汁排除，因此，無法排除Eltrombopag對吮乳幼兒的風險。在決定停止哺乳或停用Eltrombopag時，應將Eltrombopag對母親的重要性以及哺乳幼兒的效益列入考量。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性/男性與女性的避孕

具生育能力但未採取避孕措施的婦女，不建議使用Revolade。

生殖力

雄性或雌性大鼠在相當於人體的暴露量之下，生殖力不會受影響，但是不能排除對人體有風險 (請參見10.3章節)。

6.6 肝功能不全

在有肝臟疾病的病人身上使用Eltrombopag時需格外注意。治療ITP與難治型SAA病人時，對於肝功能不全的病人必須使用較低起始劑量的eltrombopag，並密切進行監測 (請參見3.3章節)。

7 交互作用

Eltrombopag與其他藥物的交互作用

HMG CoA reductase抑制劑

體外研究證實Eltrombopag並非有機陰離子運送蛋白勝肽OATP1B1的受質，但為該運送蛋白的抑制劑。體外研究也證實Eltrombopag為乳癌抗性蛋白 (BCRP)的受質與抑制劑。在一項針對39位健康成年受試者進行的臨床試驗中，每天服用Eltrombopag 75 mg連續5天後，給予單劑10 mg rosuvastatin (BCRP 和 OATP1B1的受質)，其rosuvastatin血漿 C_{max} 增加103% (90% [CI]: 82%, 126%)，並使 $AUC_{0-\infty}$ 增加55% (90% [CI]: 42%, 69%)。亦可同樣地預期與其他HMG CoA reductase抑制劑 (包括 atorvastatin、fluvastatin、lovastatin、pravastatin以及simvastatin) 的交互作用。當statin類藥物與Eltrombopag併用時，應考慮將statins劑量降低並且對statin的不良反應進行小心地監控(請參見11章節)。

在rosuvastatin交互作用研究之次族群分析中，會使亞洲人之血漿rosuvastatin的 $AUC_{0-\infty}$ 增加32%，並使 C_{max} 增加61%。併用rosuvastatin和其他OATP1B1與BCRP受質時應小心使用(請參見11章節)。

OATP1B1與BCRP受質

併用Eltrombopag與OATP1B1 (如：methotrexate) 與BCRP (如：topotecan 和 methotrexate) 受質時應小心使用(請參見11章節)。

細胞色素 P450受質

在使用人類肝臟微粒體的研究中，Eltrombopag (高達100 μ M) 於活體外並不會抑制CYP450 酵素1A2、2A6、2C19、2D6、2E1、3A4/5及4A9/11；使用paclitaxel與diclofenac作為探測受質進行測量時，其為CYP2C8與CYP2C9的抑制劑。24位健康男性受試者連續7天每天使用1次Eltrombopag 75 mg，並未抑制或誘發體內1A2 (caffeine)、2C19 (omeprazole)、2C9 (flurbiprofen) 或3A4 (midazolam) 探測受質的代謝。當併用Eltrombopag與CYP450的受質時，預期並不會出現臨床顯著的交互作用(請參見11章節)。

HCV蛋白酶抑制劑

當eltrombopag併用telaprevir或boceprevir治療時，不需要調整劑量。單劑eltrombopag 200 mg併用telaprevir 750 mg Q8h (每8小時一次)，不會改變血漿中telaprevir的暴露量。單劑eltrombopag併用boceprevir 800 mg Q8h (每8小時一次)不會改變血漿中boceprevir的 $AUC_{(0-\tau)}$ ，但會使 C_{max} 增加約20% 及使 C_{min} 降低32%。 C_{min} 的降低於臨床的相關性尚未被確立，建議增加臨床上與實驗室對HCV抑制作用的監測。

其他藥物對Eltrombopag的影響

多價陽離子(螯合作用)

Eltrombopag會與多價陽離子發生螯合，例如：鐵、鈣、鎂、鋁、硒、鋅。投予單一劑量Eltrombopag 75 mg併用一種含多價陽離子的制酸劑 (氫氧化鋁1524 mg、碳酸鎂1425

mg) · 會使血漿Eltrombopag的AUC_{0-∞} 降低約70 % (90% [CI]: 64%, 76%) 及C_{max}降低約70% (90% [CI]: 62%, 76%)。Eltrombopag應在任何產品 · 例如: 制酸劑、乳製品與其他含有多價陽離子的礦物質補充劑至少2小時之前或4小時之後服用 · 以避免因螯合作用而顯著降低Eltrombopag的吸收 (請參見3.1及11章節)。

Cyclosporine

體外試驗顯示eltrombopag是乳癌抗藥性蛋白(BCPR)的受質及抑制劑。曾觀察到併用200 mg及600 mg的cyclosporine (BCPR抑制劑 · 參見11章節) · 使eltrombopag的暴露量減少的現象 · 而這樣的減少在臨床上並不被視為有意義的。治療過程中 · 根據病人血小板數量調整Eltrombopag的劑量是被允許的(參見3.1章節)。當eltrombopag與cyclosporine併用時 · 應至少每週檢測一次血小板數量 · 持續2至3週 · 且可能需要根據血小板數量調整Eltrombopag的劑量。

食物交互作用

服用Eltrombopag錠劑並搭配高鈣餐點 (包括乳製品在內的餐點) · 會顯著地降低血漿Eltrombopag之AUC_{0-∞} 及C_{max}。相較之下 · 在高鈣食物2小時之前或4小時之後給予Eltrombopag或搭配低鈣食物[<50mg鈣]並沒有改變Eltrombopag的血漿曝藥量至臨床顯著程度 (請參見3.1及11章節)。

Lopinavir/ritonavir

Eltrombopag與lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)併用 · 可能會導致Eltrombopag的濃度降低。一個納入40位健康自願受試者的試驗顯示 · 併用單次劑量的Eltrombopag 100 mg與每日兩次重複劑量的LPV/RTV 400/100 mg · 導致Eltrombopag的血漿AUC_(0-∞) 降低17% (90% [CI]: 6.6%, 26.6%)。因此 · 應謹慎併用Eltrombopag與LPV/RTV。應嚴密檢測血小板數目以確保開始授予lopinavir/ritonavir 或 lopinavir/ritonavir 停藥時 · Eltrombopag的劑量處置得宜。

CYP1A2與CYP2C8抑制劑及誘發劑

Eltrombopag 是經由CYP1A2、CYP2C8、UGT1A1以及UGT1A3等多種路徑代謝 (請參見11章節) · 所以抑制或誘發單一酵素的藥品 · 不可能明顯影響血漿的eltrombopag濃度 · 而抑制或誘發多種酵素的藥品 · 則可能會增加 (例如: fluvoxamine) 或減少 (例如: rifampicin) eltrombopag濃度。

HCV蛋白酶抑制劑

在一項藥物間之藥物交互作用藥動學研究中顯示 · 重複給予boceprevir 800 mg Q8h (每8小時一次) · 或telaprevir 750 mg Q8h併用單劑eltrombopag 200 mg · 不會產生具有臨床意義的血漿eltrombopag暴露變化。

治療ITP的藥物

在臨床試驗中與Eltrombopag併用治療ITP的藥物包括corticosteroids、danazol、及/或azathioprine、intravenous immunoglobulin (IVIG) 和anti-D immunoglobulin。當併用Eltrombopag與其他治療ITP的藥物時 · 應監控血小板數目以避免血小板數目超過建議範圍 (請參見3.1章節)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

不良反應列表

在成人ITP研究 (N = 763)、兒童及青少年 ITP 研究 (N=171)、HCV研究 (N = 1502)、未曾接受免疫抑制療法之SAA研究 (N=92)、難治型SAA研究 (N=43) 與上市

後報告的不良反應，依MedDRA身體系統器官分類與發生頻率將不良反應列於下方，發生頻率最高的排在最上面。發生頻率之分類的慣用表示方式如下(CIOMS III)：

極常見 ≥ 10分之1

常見 ≥ 100分之1，且 < 10分之1

不常見 ≥ 1,000分之1，且 < 100分之1

罕見 ≥ 10,000分之1，且 < 1,000分之1

未知 現有資料無法預測發生頻率

ITP研究族群

系統器官分類	發生頻率	不良反應
感染及寄生蟲感染	極常見	鼻咽炎◆、上呼吸道感染◆
	常見	咽喉炎、流行性感冒、口腔疱疹、肺炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、呼吸道感染、牙齦炎
	不常見	皮膚感染
良性腫瘤、惡性腫瘤及未區分的 (包括囊腫和息肉)	不常見	乙狀結腸癌
血液及淋巴系統異常	常見	貧血、嗜伊紅性白血球增多、白血球增多、血小板低下、血紅蛋白減少、白血球減少
	不常見	紅血球大小不等症、溶血性貧血、髓細胞增多、帶狀嗜中性白血球增加、出現骨髓球、血小板增加、血紅蛋白增加
免疫系統異常	不常見	過敏
代謝及營養異常	常見	低血鉀、食慾降低、血液尿酸增加
	不常見	厭食、痛風、低血鈣
精神異常	常見	睡眠障礙、憂鬱
	不常見	冷漠、情緒變化、流淚 (Tearfulness)
神經系統異常	常見	感覺異常、感覺減退 (Hypoaesthesia)、嗜眠、偏頭痛

	不常見	顫抖、平衡障礙、感覺遲鈍、輕偏癱、先兆偏頭痛、周邊神經病變、周邊感覺神經病變、言語障礙、中毒性神經病變、血管性頭痛
眼睛異常	常見	眼乾、視力模糊、眼痛、視力減少
	不常見	水晶體混濁、散光、皮質性白內障、淚水增加、視網膜出血、視網膜色素上皮症、視覺受損、視力檢查異常、眼瞼炎、乾性角膜結膜炎
耳朵和內耳異常	常見	耳朵痛、眩暈
心臟異常	不常見	心搏過速、急性心肌梗塞、心血管異常、發紺、竇性心搏過速、心電圖QT間期延長
血管異常	常見	深層靜脈栓塞、血腫、熱潮紅
	不常見	栓塞、血栓性淺靜脈炎、臉紅
呼吸道、胸部和縱膈異常	極常見	咳嗽◆
	常見	口咽痛、流鼻水◆
	不常見	肺動脈栓塞、肺梗塞、鼻部不適、口咽部水泡、竇異常、睡眠窒息症
胃腸道異常	極常見	噁心、腹瀉◆
	常見	口腔潰瘍、牙痛◆、嘔吐、腹痛*、口腔出血、脹氣 *極常見於兒童 ITP 病人
	不常見	口乾、舌痛、腹部觸痛、糞便變色、食物中毒、腸蠕動增多、嘔血、口腔不適

肝膽異常	極常見	丙胺酸轉胺酶濃度增加 [†]
	常見	天門冬胺酸轉胺酶濃度增加 [†] 、高膽紅素血症、肝功能異常
	不常見	膽汁鬱滯、肝功能損傷 (hepatic lesion)、肝炎、藥物引起之肝損傷
皮膚和皮下組織異常	常見	皮疹、禿髮、多汗、全身搔癢、瘀點
	不常見	蕁麻疹、皮膚病、冷汗、紅斑、黑皮症、色素異常、皮膚顏色異常、皮膚脫屑
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	肌肉痠痛、肌肉痙攣、骨骼肌肉疼痛、骨頭痛、背痛
	不常見	肌力減弱
腎臟和泌尿系統異常	常見	蛋白尿、血中肌酐酸增加、血栓性微血管病變伴隨腎衰竭 [‡]
	不常見	腎衰竭、白血球尿、狼瘡腎炎、夜尿、血中尿素增加、尿液蛋白與肌酐酸比率增加
生殖系統與乳房異常	常見	經血過多
全身性症狀及投藥部位	常見	發熱 [*] 、胸痛、無力 [*] 極常見於兒童 ITP 病人
	不常見	感覺熱、血管穿刺部位出血、緊張不安、傷口感染、不適、異物感
檢驗報告	常見	血中鹼性磷酸酶增加
	不常見	血中白蛋白增加、總蛋白增加、血中白蛋白減少、尿液PH值增加

損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症	不常見	曬傷
-------------------	-----	----

◆ 在兒童研究中觀察到的其他不良反應 (1至17 歲)。

† 可能同時發生丙胺酸轉胺酶和天門冬胺酸轉胺酶濃度增加，雖然發生頻率較低。

‡ 為grouped term，其選用詞(preferred terms)包括急性腎損傷和腎衰竭。

HCV研究族群 (併用抗病毒干擾素與ribavirin治療)

系統器官分類	發生頻率	不良反應
感染及寄生蟲感染	常見	泌尿道感染、上呼吸道感染、支氣管炎、鼻咽炎、流行性感冒、口腔疱疹
	不常見	胃腸炎、咽喉炎
良性腫瘤、惡性腫瘤及未區分的 (包括囊腫和息肉)	常見	肝臟惡性腫瘤
血液及淋巴系統異常	極常見	貧血
	常見	淋巴球減少
	不常見	溶血性貧血
代謝及營養異常	極常見	食慾降低
	常見	高血鈣、體重異常減輕
精神異常	常見	憂鬱、焦慮、睡眠障礙
	不常見	思緒混亂、激動
神經系統異常	極常見	頭痛
	常見	頭暈、注意力失調、味覺障礙、肝性腦病變、嗜眠、記憶受損、感覺異常
眼睛異常	常見	白內障、視網膜滲出液、眼乾、眼部黃疸、視網膜出血
耳朵和內耳異常	常見	眩暈
心臟異常	常見	心悸
呼吸道、胸部和縱膈異常	極常見	咳嗽
	常見	呼吸困難、口咽疼痛、運動性呼吸困難、痰性咳嗽

胃腸道異常	極常見	噁心、腹瀉
	常見	嘔吐、腹水、腹痛、上腹痛、消化不良、口乾、便秘、腹脹、牙痛、口炎、胃食道逆流疾病、痔瘡、腹部不適、食道靜脈曲張
	不常見	食道靜脈曲張出血、胃炎、口瘡性口炎
肝膽異常	常見	高膽紅素血症、黃疸、藥物引起之肝損傷
	不常見	肝門靜脈血栓、肝衰竭
皮膚和皮下組織異常	極常見	搔癢
	常見	皮疹、皮膚乾燥、溼疹、搔癢性皮疹、紅斑、多汗、全身搔癢、脫髮
	不常見	皮膚病灶、皮膚顏色異常、皮膚色素沉著、夜間盜汗
肌肉骨骼和結締組織異常	極常見	肌痛
	常見	關節痛、肌肉痙攣、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨頭痛
腎臟和泌尿系統異常	不常見	血栓性微血管病變伴隨急性腎衰竭 [†] 、排尿困難
全身性症狀及投藥部位	極常見	發熱、疲勞、類流感症狀、無力、寒顫
	常見	易怒、疼痛、不適、注射部位反應、非心因性胸痛、水腫、周邊水腫
	不常見	注射部位搔癢、注射部位皮疹、胸部不適
檢驗報告	常見	血中膽紅素增加、體重減輕、白血球減少、血紅素減少、嗜中性白血球減少、國際標準化凝血酶原時間比值增加、活化部分

		凝血酶原時間延長、血糖增加、血中白蛋白減少
	不常見	心電圖QT延長

[†] 為grouped term，其選用詞(preferred terms)包括少尿、腎衰竭和腎損傷。

未曾接受免疫抑制療法之嚴重再生不良性貧血研究族群

系統器官分類	發生頻率	不良反應
胃腸道異常	常見	噁心、腹瀉、腹痛
皮膚和皮下組織異常	常見	皮疹、皮膚色素過度沉澱的皮膚變色
檢驗報告	極常見	丙胺酸轉胺酶濃度增加、天門冬胺酸轉胺酶濃度增加、血中膽紅素增加(包括眼黃疸)

難治型SAA研究族群

系統器官分類	發生頻率	不良反應
血液及淋巴系統異常	常見	嗜中性白血球低下、脾臟梗塞
代謝及營養異常	常見	鐵離子過度負荷、食慾下降、低血糖、食慾增加
精神異常	常見	焦慮、憂鬱
神經系統異常	極常見	頭痛、頭暈
	常見	昏厥
眼睛異常	常見	眼乾、白內障、眼部黃疸、視力模糊、視力受損、飛蚊症
呼吸道、胸部和縱膈異常	極常見	咳嗽、口咽疼痛、流鼻水
	常見	鼻出血
胃腸道異常	極常見	腹瀉、噁心、牙齦出血、腹痛
	常見	口腔黏膜水泡、嘴巴痛、嘔吐、腹部不適、便秘、腹脹、吞嚥困難、糞便顏

		色改變、舌頭腫大、胃腸蠕動障礙、脹氣
肝膽異常	極常見	轉氨酶增加
	常見	血中膽紅素增加(高膽紅素血症)、黃疸
	未知	藥物誘發之肝損傷* *在ITP及HCV病人中曾有藥物誘發之肝損傷的案例報告
皮膚和皮下組織異常	常見	瘀斑、皮疹、搔癢、蕁麻疹、皮膚病灶、黃斑皮疹
	未知	皮膚顏色異常、皮膚色素沉著
肌肉骨骼和結締組織異常	極常見	關節痛、四肢疼痛、肌肉痙攣
	常見	背痛、肌肉痛、骨頭痛
腎臟和泌尿系統異常	常見	色素尿
全身性症狀及投藥部位	極常見	疲倦、發熱、寒顫
	常見	無力、周邊水腫、不適
檢驗報告	常見	血中肌酸磷激酶增加

特定不良反應說明

血栓/血栓栓塞事件(TEEs)

在3個控制及2個未控制的臨床試驗中，在接受Eltrombopag治療的慢性ITP病人 (n = 446) 之中，有17位受試者經歷到19例血栓事件，其中包括 (依遞減之順序) 深層靜脈栓塞 (n = 6)、肺動脈栓塞 (n = 6)、急性心肌梗塞 (n = 2)、腦血管梗塞 (n = 2)、栓塞 (n = 1) (請參見5.1章節)。

在一個以安慰劑為對照組的試驗中 (n = 288，安全性族群)，針對選擇侵略性醫療處理給予二週的預先治療後，在143位慢性成年肝病接受Eltrombopag治療的病人中有6位 (4%) 經歷了7件門靜脈系統的血栓事件。安慰劑組的145位病人中，有2位 (1 %) 發生3例血栓栓塞事件。在6位接受eltrombopag治療的病人之中，有五位於血小板數目 > 200,000/ μ l時發生TEE。

除血小板數目 $\geq$ 200,000/ μ l外，未在此群發生血栓栓塞事件的受試者中確認出特定的風險因子 (請參見5.1章節)。

針對血小板過低HCV病人進行的對照研究 (n = 1439) 顯示，在接受eltrombopag治療的 955位受試者中，有38位 (4 %) 發生TEE，安慰劑組的484位受試者中，則有6

位 (1 %) 發生TEE。而兩個治療組最常見的TEE為肝門靜脈血栓 (eltrombopag組為2 %，安慰劑組為< 1 %) (請參見5.1章節)。低白蛋白濃度 (≤ 35 g/L)或MELD分數 ≥ 10 之病人的TEE風險，為白蛋白濃度較高者的兩倍。年滿60歲者的TEE風險，則為較年輕病人的兩倍。

肝臟代償失調 (併用干擾素時)

伴隨肝硬化之慢性HCV病人接受 α 干擾素治療時，可能會有發生肝臟代償失調的風險，根據兩項針對血小板過低之HCV病人進行的對照臨床研究顯示，eltrombopag組 (11 %) 通報肝臟代償失調 (腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血、自發性細菌性腹膜炎) 的比率，高於安慰劑組 (6 %)，而基期低白蛋白濃度 (≤ 35 g/L) 或末期肝病評分模型 (MELD) 分數 ≥ 10 之病人的肝臟代償失調風險，為較早期肝病病人的三倍，且致死性不良事件的風險亦較高。僅有在謹慎評估預期效益與風險後，才可讓此群病人使用eltrombopag，並應謹慎監測具有上述特性的病人，是否出現肝臟代償失調之癥候及症狀 (請參見5.1章節)。

停用治療後的血小板減少

在3個對照控制的ITP臨床試驗中，Eltrombopag組及對照劑組分別有8% 及8% 的病人，在停止治療後出現血小板數暫時低於基期的情形 (請參見5.1章節)。

增加骨髓網狀蛋白

研究計畫過程中，未有病人顯示臨床意義 (clinically relevant) 之骨髓異常或表示骨髓功能不良之臨床發現。有一位ITP病人，因為骨髓網狀蛋白而停用Eltrombopag治療 (請參見5.1章節)。

細胞遺傳學異常

在單組、開放性、針對難治型SAA的臨床試驗中，病人接受骨髓穿刺以進行細胞遺傳學異常評估。有8位病人(19%)有新的細胞遺傳學異常報告，其中包含5位病人的第7對染色體產生變化。在兩個正在進行中的臨床試驗(ELT116826和ELT116643)中，已分別偵測到4/28 (14%)和4/62 (6%)病人的細胞遺傳學異常。

血液學惡性疾病

在單組、開放性、針對難治型SAA的臨床試驗中，有3位病人(7%)接受eltrombopag治療後診斷出MDS，在兩個正在進行中的臨床試驗(ELT116826和ELT116643)中，分別有1/28 (4%)和1/62 (2%)病人被診斷為MDS或AML。

疑似不良反應之通報

在藥品取得許可後的疑似不良反應通報很重要，藉此可持續監測藥物的利益/風險比是否平衡。專業醫護人員應經由國家通報系統通報任何疑似不良反應。

8.2 臨床試驗經驗

安全性概要

免疫性血小板減少症成人及兒童病人

利用資料合併(pooled)方式於雙盲、具安慰劑對照組臨床試驗TRA100773A、TRA100773B、TRA102537 (RAISE)及TRA113765中評估Revolade的安全性，其中403名病人接受Revolade治療，179名病人接受安慰劑治療。此外，資料還包括已完成的開放性試驗TRA108057、TRA105325 (EXTEND)及TRA112940。在EXTEND 試驗中，病人接受藥物治療長達8年。最重要的嚴重不良反應為肝毒性以及血栓/血栓栓塞事件。最常見不良反應 (至少10% 的病人發生) 包括：噁心、腹瀉以及丙胺酸轉胺酶增加。

於2項臨床試驗中評估Revolade對先前已接受治療的ITP兒童病人(1至17歲)的安全性。PETIT2 (TRA115450)是1項分兩部分(雙盲和開放)、隨機分配及安慰劑對照的試驗。在隨機分配研究期間，病人按2：1的比例隨機分配，63名病人接受Revolade、29名接受安慰劑長達13週。PETIT (TRA108062)是1項分三部分(交錯、開放和雙盲)、隨機分配及安慰劑對照的試驗。病人按2：1的比例隨機分配，44名病人接受Revolade、21名接受安慰劑長達7週。不良反應概況與成人病人相似，但觀察到一些額外的不良反應，即下列標有◆的不良反應。一歲以上之ITP兒童病人最常見的不良反應(≥3%且發生率高於安慰劑)為上呼吸道感染、鼻咽炎、咳嗽、發熱、腹痛、口咽疼痛、牙痛以及流鼻水。

與慢性C型肝炎(HCV) 相關的血小板減少症成人病人

ENABLE 1 (TPL103922 n=716)和ENABLE 2 (TPL108390 n=805)為隨機分配、雙盲、安慰劑對照及多中心的試驗，用來評估患有血小板減少症的HCV感染病人接受Revolade的療效及安全性，以及是否有資格開始接受抗病毒藥物治療。在HCV試驗中，用來評估安全性的病人人數包括所有接受隨機分配、在ENABLE 1和ENABLE 2中第二部分接受雙盲藥物治療的病人(ENABLE 1：Revolade n=450, 安慰劑 n=232；ENABLE 2：Revolade n=506, 安慰劑 n=253)。安全性為依據病人接受的治療進行分析，總人數為Revolade n=955, 安慰劑n=484。試驗中發現最重要的嚴重不良反應為肝毒性以及血栓/血栓栓塞事件。最常見不良反應(至少10%的病人發生)包括：頭痛、貧血、食慾降低、咳嗽、噁心、腹瀉、高膽紅素血症、掉髮、搔癢、肌痛、發熱、疲倦、類流感疾病、虛弱無力、發冷以及水腫。

未曾接受免疫抑制療法之嚴重再生不良性貧血成人及兒童病人

已於一項單臂、連續族群試驗US01T中，評估Revolade與馬抗胸腺細胞球蛋白(h-ATG)及cyclosporine併用時，對於未曾接受免疫抑制療法(即ATG療法、alemtuzumab或高劑量cyclophosphamide)之嚴重再生不良性貧血病人的安全性。本試驗共納入154名病人，有153名接受藥物治療，其中92名病人納入依照建議劑量與給藥時程於一開始即併用Revolade、h-ATG與cyclosporine的族群：Revolade最高為150 mg每日一次(第1天到第6個月[D1-M6])，併用h-ATG (第1天到第4天)與cyclosporine (持續6個月)，6個月時達到血液學反應的病人，額外接受18個月低劑量的cyclosporine (維持劑量)。這個族群的Revolade暴露持續時間中位數為183天，有70%的病人暴露時間 >24 週。這個族群最常見(至少5%的病人發生)與eltrombopag相關的不良反應包括：ALT升高(29%)、AST升高(17%)、血中膽紅素增加(17%)、皮疹(8%)與包括皮膚色素過度沉澱的皮膚變色(5%)。

與難治型SAA病人的臨床試驗相比，Revolade D1-M6族群通報ALT升高、AST升高與血中膽紅素增加的頻率較高。

Revolade D1-M6族群中，新發生與惡化之肝功能實驗室檢測異常(CTCAE第3與第4級)分別為，AST：15.2%與2.2%；ALT：26.4%與4.3%；以及膽紅素：12.1%與1.1%。

Revolade D1-M6族群中，有43.5%的病人ALT或AST >3 x ULN，且總膽紅素 >1.5 x ULN；有31.5%的病人ALT或AST >3 x ULN，且總膽紅素 >2 x ULN。

在日本進行的一項臨床研究中，針對未曾接受免疫抑制療法之10名再生不良性貧血(AA)成人病人，評估Revolade與兔抗胸腺細胞球蛋白(r-ATG)及cyclosporine併用的安全性。每位病人皆至少經歷一次不良事件(100%)。其中，研究人員認為5名病人的17個事件與eltrombopag有關。超過一名以上的病人發生的eltrombopag相關不良反應

包括：肌痛(3名病人，30%)、膽紅素升高及噁心(皆為2名病人，20%)。整個研究沒有死亡報告發生。

兒童病人

試驗US01T中共納入37名 <18歲病人：2名病人為2到5歲，12名病人為6到11歲，23名病人為12到17歲。兒童病人的安全性概況與在整體族群中觀察到的安全性概況一致。

難治型嚴重再生不良性貧血成人病人

已於一項單一組別、開放性試驗(N = 43)中評估eltrombopag對於難治型嚴重再生不良性貧血病人的安全性，其中11名病人(26%)接受> 6個月的治療，7名病人(21%)接受> 1年的治療。最重要的嚴重不良反應為發熱性嗜中性白血球減少症以及敗血症/感染。最常見不良反應(至少10%的病人發生)包括：頭痛、暈眩、咳嗽、口咽疼痛、噁心、腹瀉、腹痛、轉胺酶增加、關節痛、四肢疼痛、疲倦以及發熱。

8.3 上市後經驗

上市後自發性通報和文獻案例的藥物不良反應(發生率未知)

下列不良反應曾於Eltrombopag上市後使用期間通報。這些不良反應包括自發性的病例通報，以及嚴重不良事件來自於研究者贊助的研究、臨床藥理學研究、尚未核准之適應症探索性研究。由於這些自發性通報來自於不確定的群體大小，可靠地評估其發生率是不可能的，因而歸類於未知。依MedDRA身體系統器官分類將藥物不良反應列於下方。

皮膚和皮下組織異常

未知 皮膚變色*

*曾在每日使用超過100毫克Eltrombopag的病人上發現可逆性的皮膚變色，包括色素沉著及皮膚變黃。特別觀察到皮膚變色發生在需使用高劑量Eltrombopag治療的疾病病人上，包括骨髓發育不良症候群及嚴重再生不良性貧血。

9 過量

在劑量過高的情況下，血小板數目可能會大量增加並導致血栓性/血栓栓塞性併發症。在劑量過高的情況下，應考慮口服含有金屬陽離子的製劑，例如鈣、鋁或鎂製劑，以和Eltrombopag進行螯合以限制吸收量。嚴密監測血小板數目。依據劑量與用法的建議，以Eltrombopag重新開始治療(請參見3.1章節)。

在臨床試驗中，曾有一例劑量過高報告，該病人服用5000 mg之Eltrombopag。通報的不良反應包括輕度皮疹、暫時性的心搏過慢、ALT及AST濃度上升與疲勞。在服藥後第2天至第18天，測得的肝臟酵素的高峰值，其中AST為1.6倍ULN、ALT為3.9倍ULN、總膽紅素為2.4倍ULN。在服藥後第18天，血小板數目為672,000/ μ l，最高血小板數目則為929,000/ μ l。所有不良反應在治療後均得到緩解而無後遺症。

因為Eltrombopag的腎臟排除並不顯著，且會與血漿蛋白高度結合，故預期血液透析並非增加Eltrombopag清除的有效方法。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

血小板生長因子 (TPO) 是調節巨核細胞分化與血小板生成的主要細胞激素，也是血小板生長因子受體 (TPO-R) 的內生性配體。Eltrombopag會與人類TPO-R細胞膜間嵌合區域產生交互作用，並誘發與內生性血小板生長因子 (TPO) 相似但不同的訊息路徑，進而誘發源自骨髓源祖細胞的增生與分化。

10.2 藥效藥理特性

藥物分類：抗出血劑，其他全身性止血劑。ATC code: B02BX 05。

10.3 臨床前安全性資料

因為Eltrombopag具有獨特的TPO受體專一性，所以不會促進大鼠、小鼠或狗的血小板生成。因此這些動物實驗數據，無法充分模擬人體內Eltrombopag藥理相關的不良反應，包括生育力及致癌性研究。

10.3.1 致癌性、突變性及生育力損傷

在小鼠中給予高達每天75 mg/kg的Eltrombopag或在大鼠中給予高達每天40 mg/kg的劑量並無致癌性 (根據成人或兒童ITP病人每天75 mg之AUC，為4倍或2倍人類臨床暴露量，或根據HCV病人每天100 mg之AUC，為2倍人類臨床暴露量)。

在細菌突變試驗或兩種不同的大鼠體內試驗中 (微核與其外DNA合成測定法，根據成人或兒童ITP病人每天75 mg之 C_{max} ，為人類臨床暴露量的10倍或8倍，以及HCV病人每天100 mg之 C_{max} ，為人類臨床暴露量的7倍)，

Eltrombopag並不會導致突變或染色體傷害。在活體外小鼠淋巴瘤試驗中，Eltrombopag的致突變性為陽性邊緣 (<3倍突變頻率增加率)。這些活體外與體內的研究顯示Eltrombopag對人類並不會造成基因毒性風險。

在劑量高達每天20 mg/kg時 (根據ITP病人每天75 mg之AUC，為人類臨床暴露量的2倍，以及根據HCV病人每天100 mg之AUC，為相當於人類臨床暴露量)，Eltrombopag不會影響雌性大鼠的受孕力、早期胚胎發育或胎兒成長。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

曾在齧齒目動物中觀察到與Eltrombopag治療有關的白內障，且其嚴重程度與劑量及給藥時間長短相關。

以 ≥ 6 倍的人類臨床暴露量(根據成人ITP病人每天75 mg之AUC)，或以3倍的人類臨床暴露量(根據成人HCV病人每天100 mg之AUC)，於小鼠給藥6週及大鼠給藥28週後可觀察到白內障。以 ≥ 4 倍的人類臨床暴露量(根據ITP病人每天75 mg之AUC)，以及以2倍的人類臨床暴露量(根據HCV病人每天100 mg之AUC)，於小鼠給藥13週與大鼠39週後可觀察到白內障。

對斷奶前年幼大鼠於第4-32天(給藥期結束時約相當於人類2歲)投予非耐受劑量，即ITP兒童病人投予75 mg/日之人類臨床最高暴露量的9倍時(依據AUC)，觀察到眼睛混濁的現象(未進行組織切片分析)。然而，對斷奶前年幼大鼠投予耐受劑量，即ITP兒童病人之人類臨床暴露量的5倍時(依據AUC)，並未觀察到白內障。對成犬投予ITP兒童或成年病人使用75 mg/日之人類臨床暴露量的2倍(依據AUC)或相當於HCV病人使用100 mg/日之人類臨床暴露量(依據AUC)，52週後，並未觀察到白內障。

在導致罹病或死亡的Eltrombopag劑量下持續暴露14天的研究中，曾觀察到小鼠與大鼠出現腎小管毒性。在小鼠每天接受25、75與150 mg/kg劑量的2年口服致癌性研究中，亦曾觀察到腎小管毒性。較低的劑量作用較輕微，且具各種再生性變化的特性。最低給藥劑量為1.2倍的人類臨床暴露量(根據成人ITP病人每天75 mg之AUC) 或0.8倍兒童ITP病人人類臨床暴露量(根據兒童ITP病人每天75 mg之AUC)，以及以0.6倍的人類臨床暴露量(根據HCV病人每天100mg之AUC)。此外，以人類臨床暴露量的4倍與2倍劑量(根據成人ITP病人每天75 mg之AUC)、以人類臨床暴露量的3倍與2倍劑量(根據兒童ITP病人每天75 mg之AUC)，以及以2倍與相當於的人類臨床暴露量(根據HCV病人每天100 mg之AUC)，在大鼠及狗中分別給藥28週後及52週後，並未觀察到腎臟影響。

在導致罹病、死亡或無法耐受的Eltrombopag劑量下，會觀察到小鼠、大鼠及狗的肝細胞退化及/或壞死 (通常伴隨著血中肝臟酵素的增加)。以相當於4倍或2倍的人類臨床暴露量(根據成人 ITP病人每天75 mg之AUC)、以人類臨床暴露量的3倍與2倍劑量(兒童ITP病人每天75 mg之AUC)，或以兩倍或相當於人類臨床暴露量(根據HCV病人每天100 mg之AUC)，在大鼠及狗中分別給藥28週後及52週後，並未觀察到肝臟影響。

在一個短期試驗中，給予大鼠及狗無法耐受的劑量，即大於人類臨床暴露量的10倍或7倍(根據成人或兒童ITP病人每天75 mg之AUC)，或大於4倍人類臨床暴露量下(根據HCV病人每天100 mg之AUC)，會觀察到網狀紅血球的減少，及僅限於大鼠的再生的骨髓紅血球增生。於最大耐受劑量，即2至4倍人類臨床暴露量(根據成人或兒童ITP病人每天75 mg之AUC)，或 ≤ 2 倍人類臨床暴露量(根據HCV病人每天100 mg之AUC)，給予大鼠服藥長達28週、給予狗服藥長達52週、給予小鼠或大鼠服藥長達2年，Eltrombopag並未對紅血球數量或網狀紅血球產生影響。

在28週的毒性試驗中，給予大鼠60 mg/kg/day的非耐受性劑量，即6倍或4倍的人類臨床暴露量(根據成人或兒童ITP病人每天75 mg之AUC)，或3倍人類臨床暴露量(根據HCV病人每天100 mg之AUC)，會觀察到骨內膜骨質增生。將小鼠及大鼠終生暴露 (2年) 4倍或2倍人類臨床暴露量(根據成人或兒童ITP病人每天75 mg之AUC)，或2倍人類臨床暴露量(根據HCV病人每天100 mg之AUC)，沒有觀察到骨骼的改變。

光毒性

體外eltrombopag試驗顯示可能有潛在的光毒性風險；然而，給予嚙齒動物10倍或7倍人類臨床暴露量(根據ITP成年或兒童病人使用75 mg/日之AUC)及5倍人類臨床暴露量(根據HCV病人使用100 mg/日之AUC)，並未發現有表皮光毒性的證據；或給予 ≥ 4 倍人類臨床暴露量(根據ITP成年或兒童病人使用75 mg/日之AUC)以及3倍人類臨床暴露量(根據HCV病人使用100 mg/日之AUC) 亦未發現眼睛光毒性的證據。此外，一項針對36名受試者的臨床藥理學試驗顯示投予eltrombopag 75 mg之後，並未發現光敏感增加的跡證，測量方式為延遲光毒性指數。然而，由於無法進行專門的臨床前試驗，因此無法排除有光過敏風險的可能性。

幼年動物試驗

在年幼大鼠中並未發現任何跡證顯示兒童病人接受eltrombopag治療時的毒性風險高於成年病人。

11 藥物動力學特性

藥物動力學

將在TRA100773A及TRA100773B試驗中，所蒐集88位ITP受試者之血漿Eltrombopag濃度與時間資料與族群PK分析中111位健康成人受試者的資料合併。對於ITP受試者，血漿Eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ 及 C_{max} 估計呈現於表6。

表6 ITP成人病人穩定狀態的血漿中，Eltrombopag藥物動力學參數之幾何平均 (95% CI)

Eltrombopag劑量 (每天一次)	人數	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a (μg.hr/ml)	C_{max} ^a (μg/ml)
30毫克	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50毫克	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75毫克	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

a $AUC_{(0-t)}$ 及 C_{max} 是根據族群PK 事後檢定預估

一項群體藥物動力學分析，蒐集了590位參與第3期研究 TPL103922/ ENABLE 1 及 TPL108390/ENABLE 2中，罹患HCV之受試者的血漿eltrombopag 濃度-時間資料，並與參與第2期研究 TPL102357之HCV病人及健康成人受試者的資料進行彙整，表7為參與第3期研究之HCV病人接受每一種研究劑量的血漿eltrombopag C_{max} 及 $AUC_{(0-\tau)}$ 估計值。

表7 慢性HCV病人的穩定狀態血漿eltrombopag藥物動力學參數幾何平均值 (95 % CI)

Eltrombopag劑量 (每日一次)	N	$AUC_{(0-t)}$ (ug.h/ml)	C_{max} (ug/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6.40 (5.97, 6.86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9.08 (7.96, 10.35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16.71 (14.26, 19.58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19.19 (16.81, 21.91)

資料以幾何平均值呈現 (95 % CI)。

$AUC_{(0-t)}$ 與 C_{max} 是依據每一位病人的最高劑量，計算出群體藥物動力學事後的估計值。

對45名未曾接受免疫抑制療法之嚴重再生不良性貧血病人投予Revolade 150 mg之後的eltrombopag藥物動力學參數顯示於表8。

表8 未曾接受免疫抑制療法之嚴重再生不良性貧血病人體內的穩定狀態血漿eltrombopag藥物動力學參數

Revolade劑量 (每日一次)	N	Cmax (µg/ml)	AUCtau (µg.h/ml)
150 mg	45	40.1(44.9%)	772 (47.2%)
資料呈現方式為幾何平均值(幾何平均值變異係數)			

吸收及生體可用率

口服藥物後2至6小時，Eltrombopag的吸收會達到最高濃度。Eltrombopag與制酸劑和其他含有多價陽離子(例如乳製品與礦物質補充劑)的產品一起服用時，會顯著降低Eltrombopag的暴露量(請參見3.1章節)。目前尚未在人類中建立服用Eltrombopag後的絕對口服生體可用率。根據以尿液排泄與經由糞便排出的代謝物，服用單劑Eltrombopag溶液75 mg劑量後的藥物相關物質之口服吸收率估計至少為52%。

分布

Eltrombopag可與人類血漿蛋白高度結合(> 99.9%)。Eltrombopag是BCRP的受質，但不是P-gp或OATP1B1的受質。

生物轉化

Eltrombopag主要經由裂解、氧化、與葡萄糖醛酸、麩胱苷肽或半胱胺酸結合進行新陳代謝。在一篇人體放射性標記研究中，Eltrombopag約佔血漿放射碳AUC_{0-∞}的64%。並可偵測到來自葡萄糖醛酸化與氧化作用的次要代謝物。活體外研究發現CYP1A2與CYP2C8是負責氧化代謝，二磷酸尿苷葡萄糖醛酸基轉移酶UGT1A1與UGT1A3是負責葡萄糖醛酸化，而下胃腸道的細菌則可能負責裂解路徑。

排除

吸收的Eltrombopag會被高度代謝。Eltrombopag排除的主要途徑為經由糞便(59%)，尿液則可發現佔劑量31%的代謝物。並未在尿液中偵測到未經改變的原始化合物(Eltrombopag)。經由糞便排泄的未經改變的Eltrombopag，約佔劑量的20%。Eltrombopag的血漿排除半衰期約為21至32小時。

藥物動力學交互作用

根據一個以放射線標記Eltrombopag的人體研究，葡萄糖醛酸化在Eltrombopag的代謝作用中扮演著次要的角色。人體肝臟微粒體研究發現UGT1A1與UGT1A3是負責Eltrombopag葡萄糖醛酸化的酵素。Eltrombopag是活體外一些UGT酵素的抑制劑。由於個別UGT酵素對Eltrombopag葡萄糖醛酸化的影響有限，預期臨床上不會出現包含葡萄糖醛酸化的顯著藥物交互作用。

約有21%的Eltrombopag劑量會進行氧化代謝。人體肝臟微粒體研究發現CYP1A2與CYP2C8是負責氧化Eltrombopag的酵素。根據體外及體內研究資料，Eltrombopag不會抑制或誘導CYP酵素。

活體外研究證實Eltrombopag是OATP1B1運送蛋白的抑制劑也是BCRP運送蛋白的抑制劑。在臨床藥物交互作用試驗中，Eltrombopag會增加OATP1B1及BCRP受質rosuvastatin的暴露量(請參見7章節)，在使用Eltrombopag的臨床試驗中，建議將statins的劑量減少50%。同時使用200 mg cyclosporin(一種 Breast Cancer Resistance Protein, BCRP抑制劑)，會使eltrombopag的C_{max}以及AUC_∞分別降低25%以及18%。同時使用600 mg cyclosporin會使eltrombopag的C_{max}以及AUC_∞分別降低39%以及24%。Eltrombopag會與多價陽離子發生螯合，例如：鐵、鈣、鎂、鋁、硒、鋅(請參見3.1、7章節)。

服用單劑50 mg錠劑劑量之Eltrombopag搭配包括乳製品在內的標準高熱量、高脂肪早餐時，會降低血漿Eltrombopag之平均AUC_(0-∞) 59%及C_{max} 65%。反之，無論是否含有熱量與脂肪，低鈣食物[< 50mg鈣離子] 並不會顯著影響血漿Eltrombopag暴露量 (請參見3.1、7章節)。

低鈣食物(< 50 mg鈣質)包括水果、瘦肉火腿、牛肉以及無營養強化(未添加鈣、鎂或鐵)的果汁、無營養強化的豆漿以及無營養強化的穀物，無論其熱量及脂質含量多寡，對血漿eltrombopag暴露量均沒有顯著影響(見3.1節及7節)。

特殊患者族群

腎功能受損

在使用Eltrombopag於腎功能受損之成人病人後，曾進行Eltrombopag的藥物動力學研究。使用單劑50 mg劑量後，相較於健康受試者，Eltrombopag AUC_{0-∞} 在輕度至中度腎功能受損病人則會減少32% 至36%、重度腎功能受損病人則會減少60%。腎功能受損病人與健康受試者之間的暴露量，存在大量的變異且有顯著的重疊。Eltrombopag為高度蛋白結合的藥物，其未結合濃度無法測得。腎功能受損的病人應小心使用Eltrombopag，並密切接受監測，例如檢測血清肌酐酸及/或執行尿液分析 (請參見3.1章節)。目前尚未確立Eltrombopag對中至重度腎功能受損以及肝功能受損之病人的療效與安全性。

肝功能受損

在使用Eltrombopag於肝功能受損之成人病人後，曾進行Eltrombopag的藥物動力學研究。使用單劑50 mg劑量後，相較於健康受試者，輕度肝功能受損病人的Eltrombopag AUC_{0-∞} 會增加41%、中度至重度肝功能受損病人則會增加80% 至93%。肝功能不全病人與健康受試者之間的暴露量，存在大量的變異且有顯著的重疊。Eltrombopag為高度蛋白結合的藥物，其未結合濃度無法測得。

一項族群藥物動力學分析已經針對28名健康成人以及714名肝功能受損病人(673名罹患HCV，41名罹患其他病因引起之慢性肝病) 評估肝功能受損對eltrombopag 重複給藥後之藥物動力學的影響。在714名病人中，有642名罹患輕度肝功能受損、67名罹患中度肝功能受損、2名罹患重度肝功能受損；相較於健康受試者，輕度肝功能受損病人的血漿eltrombopag AUC_(0-t) 數值高約111% (95 % [CI]: 45 % to 283 %)，而中度肝功能受損病人的血漿eltrombopag AUC_(0-t) 數值高約183% (95 % [CI]: 90 % to 459 %)。

因此，對於肝臟功能不全(Child-Pugh score ≥ 5)的ITP病人不應使用Eltrombopag，除非預期的利益比確認的門靜脈血栓風險更重要 (請參見3.3及5.1章節)。HCV病人是使用每日一次 25 mg之劑量，開始進行 eltrombopag治療 (請參見3.1章節)。

人種

在111位健康成人 (31位東亞人) 與88位ITP病人 (18位東亞人) 中，使用族群藥物動力學分析，評估東亞人種對Eltrombopag藥物動力學的影響。根據族群藥物動力學分析的估計值，東亞人種ITP病人具有比非東亞病人 (主要為高加索人) 的血漿Eltrombopag AUC_(0-t) 值高出約49% (請參見3.3章節)。

東亞與東南亞人種對eltrombopag之藥物動力學的影響，在一項針對635位HCV病人 (145位東亞及69位東南亞病人) 進行的族群藥物動力學分析評估中，族群藥物動力學分析的估計值顯示，東亞與東南亞病人的血漿eltrombopag AUC_(0-t) 大約較以白人為主的其他人種病人高55 % (請參見3.3章節)。

性別

在111位健康成人 (14位女性) 與88位ITP病人 (57位女性)中，使用族群藥物動力學分析，評估性別對Eltrombopag藥物動力學的影響。根據族群藥物動力學分析的估計值，未調整體重差異時，女性ITP病人具有比男性病人高出約23% 的血漿Eltrombopag $AUC_{(0-t)}$ 。

針對635位HCV病人 (260位為女性)，使用族群藥物動力學分析評估性別對於eltrombopag藥物動力學的影響。根據模型估計值，女性HCV病人的血漿eltrombopag $AUC_{(0-t)}$ 相較於男性病人約高了41 %。

年齡

年齡對eltrombopag之藥物動力學的影響，在一項針對年齡介於19至74歲間之28位健康受試者、673位HCV病人，以及41位其他病因引起之慢性肝病病人進行的群體藥物動力學分析評估中，無年滿75歲病人服用eltrombopag的藥物動力學資料。模型估計值顯示，老年病人 (年滿65歲) 的血漿eltrombopag $AUC_{(0-t)}$ 大約較年輕病人高41% (請參見3.3章節)。

兒童族群(年齡1至17歲)

已於兩項試驗(TRA108062/PETIT及TRA115450/PETIT-2)對168名ITP兒童病人每天給藥一次，評估eltrombopag的藥物動力學。口服之後血漿eltrombopag的擬似清除率(CL/F)會隨著體重增加而增加。在兒童及成年病人中，種族及性別對於血漿eltrombopag CL/F估算值有相似的影響。東亞與東南亞ITP兒童病人的血漿eltrombopag $AUC_{(0-t)}$ 值比非亞裔病人高約43%。女性ITP兒童病人的血漿eltrombopag $AUC_{(0-t)}$ 值比男性病人高約25%。

Eltrombopag於ITP兒童受試者的藥物動力學參數如表9所示。

表9 ITP兒童受試者之幾何平均(95% CI)穩定狀態血漿eltrombopag的藥物動力學參數(50 mg，每天給藥一次)

年齡	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
12至17歲(n = 62)	6.80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6至11歲(n = 68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1至5歲(n = 38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

資料呈現方式為幾何平均值(95%CI)。 $AUC_{(0-t)}$ 及 C_{max} 乃根據群體PK事後估算值

12 臨床試驗資料

免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia; ITP) 研究

成人族群

已在兩篇隨機分配、雙盲、安慰劑對照的研究 (RAISE TRA102537與TRA100773B) 以及兩篇開放性研究 (REPEAT TRA108057與EXTEND TRA105325) 中，評估Eltrombopag在曾接受治療之慢性ITP成人病人中的安全性與療效。整體而言，有277位ITP病人接受Eltrombopag至少6個月，有202位病人接受Eltrombopag至少1年。已於一項單臂研究 (TAPER CETB115J2411) 中，評估Eltrombopag在曾接受第一線皮質類固醇治療後復發或失敗之105名ITP成人病人的安全性與療效，以及在停止Eltrombopag治療後誘導持續反應的能力。

雙盲、安慰劑對照研究

RAISE：共有197位ITP病人以2：1的比例隨機分配至Eltrombopag組 (n = 135)與安慰劑組 (n = 62)，並以脾切除術狀態、基期使用ITP藥物與基期血小板數目進行分層。在接受治療的6個月期間，Eltrombopag的劑量可依個人的血小板數目進行調整。所有的病人皆是以Eltrombopag 50 mg 做為起始治療，從第29天到治療結束，有15到28% 以Eltrombopag治療的病人維持在

≤ 25 mg，29到53% 的病人接受75 mg。

此外，受試者可逐步停用併用的ITP藥物並依當地的照護標準使用援救治療。在各治療組皆有超過一半的所有病人先前曾接受 ≥ 3種的ITP治療，以及36% 的病人先前曾接受脾切除術。

兩個治療組之基期的血小板數目中位數都為16,000/ μ l，Eltrombopag治療組從第15天起的所有治療回診，其血小板數目中位數維持在50,000/ μ l以上；相對地，安慰劑組在研究期間的血小板數目中位數則維持在30,000/ μ l以下。

在6個月治療期間，在沒有使用援救藥物情況下，使用Eltrombopag治療之受試者其血小板數目顯著地可以達到50,000/ μ l至400,000/ μ l，且 $p < 0.001$ 。在六週的治療後，54% 使用Eltrombopag的病人和13% 使用安慰劑的病人可以達到此種反應標準。相似的血小板反應可以維持至整個試驗過程，在六個月的治療期間的尾端，仍個別有52% 及16% 的病人有反應。

表10 RAISE的次要療效結果

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
重要的次要療效指標		
血小板計數 ³ 50,000-400,000/ μ l的累計週數， Mean (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
病人有75 %的評估達到目標 範圍 (50,000至400,000/ml)， n (%)	51 (38)	4 (7)
P-value ^a	< 0.001	
在6個月內的任何時間，病人 出現出血 (WHO Grades 1-4)，n (%)	106 (79)	56 (93)
P-value ^a	0.012	
在6個月內的任何時間，病人 出現出血 (WHO Grades 2-4)，n (%)	44 (33)	32 (53)
P-value ^a	0.002	
需要援救治療，n (%)	24 (18)	25 (40)
P-value ^a	0.001	
在基期接受ITP治療的病人(n)	63	31

企圖去減少或中止基期療法的病人，n(%) ^b	37 (59)	10 (32)
P value ^a	0.016	

a. 依隨機分層變數調整的邏輯迴歸分析

b. 接受Eltrombopag治療的63位病人其中的21位病人 (33 %) 在基期有正在接受一種ITP藥物，永久地停用基期所有的ITP藥物。

基期時，在每一個治療組都有超過70% ITP受試者曾通報出血反應(WHO第1至4級)；並且個別地有超過20% 的受試者曾通報臨床重大出血(WHO第2至4級)。使用Eltrombopag治療之受試者，自15天起至治療尾端的整個6個月治療期間出現任何出血(第1至4級) 與臨床重大出血 (第2至4級) 的受試者比例，約比基期減少50%。

TRA100773B：主要療效指標為有反應者的比例，定義為相較於基期血小板計數 < 30,000/ μ l，在第43天增加至 $\geq 50,000/\mu$ l；因為血小板計數 > 200,000/ μ l而提早退出研究的病人，將被視為有反應者，因為其他任何原因而退出的病人，不論其血小板計數為何，將被視為無反應者。共有114位過去曾接受治療的ITP病人以2：1的比例被隨機分配至本研究，其中76位被隨機分配至Eltrombopag組，而38位被隨機分配至安慰劑組。

表11 TRA100773B的療效結果

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
重要的主要療效指標		
可評估的人數 · n	73	37
相較於基期血小板數 < 30,000/ml · 在長達42天的給藥後病人血小板數 ≥50,000/ml的人數 · n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> value ^a	< 0.001	
重要的次要療效指標		
在第43天接受出血評估的人數 · n	51	30
出血 (WHO Grades 1-4) 的人數 · n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> value ^a	0.029	

a 依隨機分層變數調整的邏輯迴歸分析

在RAISE與TRA100773B中，在隨機分配時，無論病人是否使用ITP藥物、脾切除術狀態與基期血小板數目為何 ($\leq 15,000/\mu$ l、 $> 15,000/\mu$ l)，對Eltrombopag相較於安慰劑的療效反應均有相似的結果。

在RAISE與TRA100773B試驗中，在基期血小板計數 $\leq 15,000/\mu$ l的次族群ITP病人，其血小板計數中位數無法達到目標標準 ($> 50,000/\mu$ l)，然而在這二個試驗中，這些病人有43 % 在六週

治療後對Eltrombopag的治療有反應。此外，在RAISE試驗中，42 % 在基期血小板計數 $\leq 15,000/\mu\text{l}$ 的病人使用Eltrombopag治療，在6個月治療期間尾端具有治療反應。在RAISE試驗中，42% 到60% 使用Eltrombopag治療的病人從第29天至試驗結束接受75 mg的劑量。一項開放性、重複劑量的研究 (3個週期之6週治療期接續4週無治療期) 顯示多療程不連貫的使用Eltrombopag並不會減少療效反應。

在一項開放性延伸試驗(EXTEND, TRA105325)中，提供Eltrombopag給302位ITP病人使用；其中218位完成1年的治療、180位完成2年的治療、107位完成3年的治療、75位完成4年的治療、34位完成5年的治療、18位完成6年的治療。在使用Eltrombopag治療之前的基期血小板計數中位數為 $19,000/\mu\text{l}$ 。在研究第1、2、3、4、5、6及7年的血小板計數中位數分別為 $85,000/\mu\text{l}$ 、 $85,000/\mu\text{l}$ 、 $105,000/\mu\text{l}$ 、 $64,000/\mu\text{l}$ 、 $75,000/\mu\text{l}$ 、 $119,000/\mu\text{l}$ 與 $76,000/\mu\text{l}$ 。尚未有eltrombopag與其他治療選擇 (例如: 脾切除術) 的比較性臨床試驗。開始治療之前應考量eltrombopag的長期安全性。

CETB115J2411試驗 (TAPER)

CETB115J2411是一項單臂第二期試驗，納入第一線皮質類固醇治療失敗後接受Revolade治療的ITP病人，不論罹病時間為何。總計105名病人參加試驗，接受Revolade起始劑量每日一次50 mg治療 (東亞與東南亞裔病人每日一次25 mg，但日裔病人為每日一次12.5 mg)。治療期間，Revolade的劑量依據個別病人的血小板計數調整，目標是達到血小板計數 $\geq 100,000/\text{microL}$ 。

在篩選後納入TAPER試驗的126 名病人中，105名病人曾接受至少一劑 Revolade，其中70名病人(66.7%)已完成治療，35名病人(33.3%)提前停止治療。

停止治療後持續反應的主要分析結果

血小板計數達到 $\geq 100,000/\text{microL}$ 且維持 $\geq 70,000/\text{microL}$ 兩個月的病人，符合 Revolade逐步停用和停止治療的資格。在治療劑量調整期及後續停止治療直到第12個月期間，病人必須維持血小板計數 $\geq 30,000/\text{microL}$ ，且未發生出血不良事件或使用任何救援治療，才可視為達到停止治療後持續反應。

劑量調整時程表建議，如果血小板計數穩定，則每2週一次調降劑量25 mg，直到每隔一天給藥25 mg，持續2週直到停止治療為止。

調整劑量的持續時間因人而異，取決於病人的起始劑量和反應。對於東亞與東南亞裔病人，調整劑量以每兩週一次12.5 mg的小幅遞減方式進行。如果病人在12個月的治療期間復發(定義為血小板計數 $< 30,000/\text{microL}$)，則以適當起始劑量接受Revolade新療程。

本試驗達到主要目標，在105名參與試驗的病人中，Revolade成功誘發32名病人的停止治療後持續反應直至第12個月，未發生出血事件或使用救援治療 (30.5%; $p < 0.0001$; 95% CI: 21.9, 40.2) (表12)。

停止治療後持續反應至第12個月的持續時間中位數為33.3週 (最小-最大：4-51週)。

整體安全性分析結果與先前報告的資料一致，且對於使用eltrombopag的ITP病人，風險效益評估結果也維持不變。

表12 在 TAPER 試驗中，第 12 個月時具有停止治療後持續反應的病人比例 (全分析資料集)

	所有病人 N=105		假設檢驗	
	n (%)	95% CI	p 值	拒絕 H0
步驟 1：病人的 血小板計數達	89 (84.8)	(76.4, 91.0)		

	所有病人 N=105		假設檢驗	
	n (%)	95% CI	p 值	拒絕 H0
到 $\geq 100,000/\text{microL}$ 至少一次				
步驟 2：病人的 血小板計數達到 100,000/microL 後 保持穩定 2 個月 (不 低 於 70,000/microL)	65 (61.9)	(51.9, 71.2)		
步驟 3：病人可 逐漸停用藥物劑 量直到停止治 療， 維持血小板計 數 $\geq 30,000/\text{microL}$ ，且未發生出 血不 良事件或使用任 何救援治療	44 (41.9)	(32.3, 51.9)		
步驟 4：病人停 止治療後持續反 應直至第 12 個 月， 維持血小板計 數 $\geq 30,000/\text{microL}$ ，且未發生出 血不 良事件或使用任 何救援治療	32 (30.5)	(21.9, 40.2)	$<0.0001^*$	是

N：治療組的病人總人數。為計算百分比(%)的分母。

n：在相應類別的病人人數。

頻率分佈的 95% CI 以 Clopper-Pearson 精確統計法計算。

Clopper Pearson 檢驗用於檢定有反應者的比例是否大於 15%。

數據呈現 CI 和 p 值。

* 表示統計顯著水準 (單側) 為 0.05。

自ITP確診後，按時間進行早期治療反應分析的結果

針對105名病人，經診斷為ITP後按時間進行一項臨時分析，以評估四個不同 ITP病人時間類別對Revolade治療的早期反應 (新確診 ITP <3 個月、ITP持續3至 <6個月、ITP持續6至 ≤12個月、慢性ITP >12個月)。

49%的病人(n=51) ITP患病時間 <3個月，20% (n=21)的病人為3至 <6個月，17% (n=18)的病人為6至 ≤12個月，14% (n=15)的病人為 >12個月。

截至資料截止日期(2021年10月22日)為止，病人接受Revolade的持續時間中位數(第25至第75百分位數)為6.2個月(2.3至12.0個月)。基準點時的血小板計數中位數(第25至第75百分位數)為16,000/microL (7,800至28,000/microL)。

血小板計數反應定義，第9週前的血小板計數 ≥50,000/microL至少一次，且未使用救援治療；達到血小板計數反應的新確診病人(ITP持續時間 <3個月)百分比為84% (95% CI: 71%, 93%)，持續ITP病人(亦即ITP確診時間分別為3至 <6個月和6至 ≤12 個月) 為91% (95% CI: 70%, 99%) 和 94% (95% CI: 73%, 100%)，慢性ITP病人為87% (95% CI: 60%, 98%)。

完全反應率定義為，第9週前的血小板計數 ≥100,000/microL至少一次，且未使用救援治療；新確診病人 (ITP 持續時間 <3個月) 的完全反應率為75% (95% CI: 60%, 86%)，持續 ITP病人 (亦即ITP確診時間分別為3至 <6個月和6至 ≤12個月)為76% (95% CI: 53%, 92%) 和72% (95% CI: 47%, 90%)，慢性ITP 病人為87% (95% CI: 60%, 98%)。

持久血小板計數反應率定義為，在8次連續評估中，血小板計數≥50,000/microL 至少6次，且試驗的最初6個月未使用救援治療；新確診病人的持久血小板計數反應率為71% (95% CI: 56%, 83%)，持續ITP病人(亦即ITP確診時間分別3至 <6個月和6至 ≤12個月)為81% (95% CI: 58%, 95%) 和72% (95% CI: 47%, 90%)，慢性ITP病人為80% (95% CI: 52%, 96%)。

使用WHO出血量表進行評估時，新確診病人和持續ITP病人在第4週時未發生出血的比例介於88%至95%，相較於基期為37%至57%。慢性ITP病人為93%，相較於基期為73%。

Revolade的安全性在所有ITP類別皆一致，且符合已知的安全特性。

兒童族群(年齡1至17歲)

已於兩項試驗中探討eltrombopag用於兒童受試者的安全性及療效。

TRA115450 (PETIT2)：主要試驗指標為持續反應，其定義為在第5至第12週雙盲隨機分配期間，接受eltrombopag的受試者(與安慰劑相比較)在這8週內達到血小板計數≥ 50,000/μl持續至少6週(未接受救援治療)的受試者比例。受試者經診斷為慢性ITP至少1年，且在接受ITP療法之前屬難治型疾病或復發至少一次，或是因為醫療因素而無法繼續接受其他ITP療法且血小板計數< 30,000/μl。以三個年齡族群為分層依據，將92名受試者隨機分配(2：1)至eltrombopag (n = 63)或安慰劑(n = 29)組。可依據個人的血小板計數調整eltrombopag劑量。

整體而言，eltrombopag受試者達到主要試驗指標的受試者比例(40%)顯著高於安慰劑受試者(3%) (勝算比：18.0 [95% CI：2.3，140.9] p < 0.001)，在三個年齡族群均有類似的結果(表13)。

表13 慢性ITP兒童受試者三個年齡族群的持續血小板反應率

	Eltrombopag n/N (%) [95%信賴區間]	安慰劑 n/N (%) [95%信賴區間]
族群1 (12至17歲)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
族群2 (6至11歲)	11/26 (42%)	0/13 (0%)

族群3 (1至5歲)	[23%, 63%] 5/14 (36%) [13%, 65%]	[不適用] 0/6 (0%) [不適用]
------------	--	----------------------------

隨機分配治療期間，受試者所需的救援治療在統計上少於安慰劑受試者(19% [12/63]相較於24% [7/29]， $p = 0.032$)。

基期時，eltrombopag組中有71%受試者通報發生出血(WHO第1 - 4級)，安慰劑組則有69%。第12週時，eltrombopag受試者通報出血的比例降低至基期的一半(36%)。相較之下，第12週時，55%的安慰劑受試者通報發生出血。

受試者只有在試驗的開放性階段允許降低或中止基期ITP療法，有53% (8/15)的受試者能夠降低($n = 1$)或中止($n = 7$)基期ITP療法(主要為皮質類固醇)，且不需要救援治療。

TRA108062 (PETIT)：主要試驗指標為隨機分配期間第1至第6週，至少達到一次血小板計數 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ 的受試者比例。受試者在接受ITP療法之前屬難治型疾病或復發至少一次，且血小板計數 $< 30,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$)。試驗的隨機分配期間，以三個年齡族群為分層依據，將受試者隨機分配(2 : 1)至eltrombopag ($n = 45$)或安慰劑($n = 22$)組。可依據個人的血小板計數調整eltrombopag劑量。

整體而言，eltrombopag受試者達到主要試驗指標的受試者比例(62%)顯著高於安慰劑受試者(32%) (勝算比：4.3 [95% CI：1.4，13.3] $p = 0.001$)。

於PETIT 2試驗24週中的20週以及PETIT試驗24週中的15週期間，在50%初次有反應的受試者中觀察到持續反應。

與慢性C型肝炎有關的血小板過低研究

曾有兩項隨機、雙盲的安慰劑對照研究，評估使用eltrombopag治療HCV病人之血小板過低症狀時的療效與安全性，ENABLE 1以長效型干擾素 α -2a併用ribavirin進行抗病毒治療，ENABLE 2則是以長效型干擾素 α -2b併用ribavirin進行抗病毒治療，病人未接受直接作用型抗病毒藥物治療。兩項研究皆收錄血小板數目 $< 75,000/\mu\text{l}$ 的病人，並依據血小板數目($< 50,000/\mu\text{l}$ 與 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ 至 $< 75,000/\mu\text{l}$)、篩選時HCV RNA ($< 800,000$ IU/ml與 $\geq 800,000$ IU/ml)，以及HCV基因型 (基因型2/3與基因型1/4/6) 分層。

兩項研究的基期疾病特性相似，且符合代償性肝硬化HCV病人族群之特性，大多數病人為HCV基因型1 (64%) 並具有橋接纖維化 (bridging fibrosis)/肝硬化，其中有31% 的病人先前曾接受HCV治療，主要為長效型干擾素併用ribavirin。兩個治療組的基期血小板數目中位數皆為 $59,500/\mu\text{l}$ ，招募之病人的血小板數目 $< 20,000/\mu\text{l}$ 、 $< 50,000/\mu\text{l}$ 以及 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ 的比率，分別為0.8%、28% 與72%。

上述研究包含兩期：抗病毒治療前期以及抗病毒治療期。

在抗病毒治療前期，所有受試者接受eltrombopag治療，將血小板數目增加至 $\geq 90,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) 以及 $\geq 100,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2)，而達到目標血小板數目 $\geq 90,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) 以及 $\geq 100,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) 的時間中位數為2週。

兩項研究的主要療效指標為持續病毒緩解率 (SVR)，定義為完成預定治療期後24週內無法測得HCV-RNA之病人百分比。

在這兩項HCV研究中，接受eltrombopag治療的病人達到SVR的比率 ($n = 201$ ，21%)，明顯高於服用安慰劑者 ($n = 65$ ，13%) (請參見表14)，而所有隨機分層次群體 (基期血小板數目 [$< 50,000$ vs. $> 50,000$]、病毒量 [$< 800,000$ IU/ml vs.

≥ 800,000 IU/ml] 以及基因型 [2/3 vs. 1/4/6]) 達到SVR之病人比率的改善趨勢均一致高於安慰劑組。

表14 ENABLE 1及ENABLE 2中HCV病人的病毒學反應

	合併		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
達到目標 血小板數目 並開始抗病 毒治療的病 人 ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombop ag	安慰劑	Eltrombop ag	安慰劑	Eltrombop ag	安慰劑
進入抗病毒 治療期之病 人總數	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
達到病毒學反應之病人百分比(%)						
整體SVR ^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA基因型</i>						
基因型2/3	35	25	35	24	34	25
基因型 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
白蛋白濃度 ^f						
≤ 35g/L	11	8				
> 35g/L	25	16				
<i>MELD分數^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

a. Eltrombopag併用長效型干擾素α-2a (基因型1/4/6，每週一次180 mcg，治療48週；基因型2/3，治療24週) 以及ribavirin (每日口服800至1200 mg，分2次使用)。

b. Eltrombopag併用長效型干擾素α-2b (基因型1/4/6，每週一次1.5 mcg/kg，治療48週；基因型2/3，治療24週) 以及ribavirin (每日口服800至1400 mg，分2次使用)。

c. ENABLE 1的目標血小板數目為 ≥ 90,000/μl，ENABLE 2為 ≥ 100,000/μl。ENABLE 1有682位病人隨機分配接受抗病毒治療期，其中2位受試者在接受抗病毒治療之前退出試驗。

d. 相較於安慰劑，eltrombopag的P值 < 0.05。

e. 參與ENABLE 1及ENABLE 2的受試者中有64 % 為基因型1。

f 事後分析。

上述研究的其他次要結果如下：Eltrombopag組提早中斷抗病毒治療的病人人數，明顯少於安慰劑組 (45 % vs. 60 %， $p = < 0.0001$)、Eltrombopag組不需要調降任何抗病毒藥物劑量的病人比率，高於安慰劑組 (45 % versus 27 %)、Eltrombopag會延遲長效型干擾素劑量的調降，以及減少其調降的次數。

未曾接受免疫抑制療法之嚴重再生不良性貧血的研究

已於一項單臂、單一中心、開放性、連續族群的試驗(US01T)中，探討Revolade與馬抗胸腺細胞球蛋白(h-ATG)及cyclosporine併用，對於未曾接受免疫抑制療法(即ATG療法、alemtuzumab或高劑量cyclophosphamide)之病人的療效。總計153名病人於連續族群中接受治療，各試驗族群有不同的Revolade治療起始日和持續時間，以及於6個月時達到血液學反應的病人是否繼續接受低劑量cyclosporine (維持劑量)治療。

- Revolade給藥時間為第14天到第6個月(D14-M6)，加上h-ATG及cyclosporine (試驗的第1族群療法， $n=30$)。
- Revolade給藥時間為第14天到第3個月(D14-M3)，加上h-ATG及cyclosporine (試驗的第2族群療法， $n=31$)。其中一半病人如果在6個月時達到血液學反應，可繼續接受低劑量cyclosporine (維持劑量)治療。
- Revolade給藥時間為第1天到第6個月(D1-M6)，加上h-ATG及cyclosporine (試驗的第3族群療法， $n=92$)。所有病人如果在6個月時達到血液學反應，可繼續接受低劑量cyclosporine (維持劑量)治療。

各試驗族群的Revolade起始劑量相同：成人及12到17歲兒童病人的Revolade起始劑量為150 mg每日一次(東亞與東南亞人則降低為75 mg)。Revolade的劑量會根據血小板計數與肝功能調整。表15列出試驗US01T中與Revolade併用的h-ATG與cyclosporine劑量。

表15 樞紐試驗US01T中，與Revolade併用的標準免疫抑制療法投予劑量

藥物	樞紐試驗中投予的劑量
Horse antithymocyte globulin (h-ATG)◆	40 mg/kg/日，依據實際體重，在為期6個月之治療期的第1到4天透過靜脈給藥。
Cyclosporine* (治療劑量持續6個月，自第1天到第6個月，調整劑量以達到目標治療波谷濃度在200到400 µg/L之間)	<u>12歲以上的病人：</u> 3 mg/kg，依據實際體重，每12小時口服一次(每日總劑量為6 mg/kg/日)，持續6個月，自第1天開始。 <u>超過20歲且身體質量指數 >35的病人，或12到20歲且身體質量指數 >第95百分位數的病人：</u> 3 mg/kg，依據調整後體重[#]，每12小時口服一次(每日總劑量為6 mg/kg/日)，持續6個月，自第1天開始。
Cyclosporine (維持劑量，自第6個月到第24個月)	<u>第6個月達到血液學反應的病人：</u>

藥物	樞紐試驗中投予的劑量
	口服投予2 mg/kg/日之固定劑量，持續額外18個月。
◆ <i>h</i>-ATG用於一項單一組別、單一中心、開放性試驗中。<i>h</i>-ATG是ATG其中之一選擇。如果沒有<i>h</i>-ATG，建議根據醫師的判斷，選用適當的免疫抑制劑替代。關於使用劑量，請參閱處方資訊或治療準則。 * 當<i>cyclosporine</i>與其他療法併用時，可能需要調整<i>cyclosporine</i>劑量，以達到上述建議之目標波谷濃度；請參閱適當的<i>cyclosporine</i>處方資訊。 # 計算方式為理想體重與實際體重的平均值。	

來自第1天到第6個月接受Revolade並與*h*-ATG及*cyclosporine*併用之建議排程(D1-M6)族群的資料整理如下。這個族群有最高的完全反應率。

於Revolade D1-M6族群，年齡中位數為28.0歲(全距為5到82歲)，分別有16.3%及28.3%的病人 ≥ 65 歲及 < 18 歲。45.7%的病人為男性，多數病人為白人(62.0%)。體重 < 12 公斤或基期AST/ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 的病人不符合參與試驗資格。

Revolade與*h*-ATG及*cyclosporine*併用之療效的建立依據為6個月時的血液學完全反應。完全反應的定義為相隔至少一週的連續2次血液計數測量中，血液學參數均達到下列3項標準：絕對嗜中性白血球計數(ANC) $> 1,000/\mu\text{l}$ 、血小板計數 $> 100,000/\mu\text{l}$ 以及血紅素 $> 10 \text{ g/dL}$ 。部分反應的定義為血液計數不再符合嚴重再生不良性貧血的標準，相當於相隔至少一週的連續2次血液計數測量的數值中，達到下面2項標準：ANC $> 500/\mu\text{l}$ 、血小板計數 $> 20,000/\mu\text{l}$ ，或網狀紅血球計數 $> 60,000/\mu\text{l}$ 。

表16 試驗US01T未曾接受免疫抑制療法之SAA病人的療效結果

	Revolade D1-M6 + <i>h</i> -ATG + <i>cyclosporine</i> N=92
第3個月， n^a	88
整體反應(完全反應+部分反應)， n (%) [95% CI]	66 (75.0) [64.6, 83.6]
完全反應， n (%) [95% CI]	24 (27.3) [18.3, 37.8]
第6個月， n^a	87
整體反應， n (%) [95% CI]	69 (79.3) [69.3, 87.3]
完全反應， n (%) [95% CI]	38 (43.7) [33.1, 54.7]
整體反應持續時間中位數， n^b	70
月(95% CI)	24.3 (21.4, NE)
完全反應持續時間中位， n^b	46

	Revolade D1-M6 + h-ATG + cyclosporine N=92
月(95% CI)	24.3 (23.0, NE)
<i>a</i> 達到3或6個月評估或提早退出的病人數，是計算百分比時的分母 <i>b</i> 任何時候有反應者的人數 NE = 無法估算	

第1年時的血液學整體及完全反應(N=78)分別為56.4%及38.5%，第2年(N=62)時則分別為38.7%及30.6%。

兒童病人

試驗US01T納入了37名2到17歲的病人：2名病人為2到5歲，12名病人為6到11歲，23名病人為12到17歲。其中Revolade D1-M6族群達到6個月評估點或提早退出的13名12到17歲可評估病人中，6個月時的完全反應率為46.2%，6個月時的整體反應率為76.9%。

於日本執行的再生不良性貧血試驗

一項非隨機分配、開放性、單臂、第二期的試驗中，探討Revolade與兔抗胸腺細胞球蛋白(r-ATG)及cyclosporine併用，對於未曾接受ATG/ALG免疫抑制療法之中重度再生不良性貧血日本病人的療效。

Eltrombopag的起始劑量為75 mg每日一次，從免疫抑制療法(r-ATG與cyclosporine)開始後的第15天開始使用，持續26週。r-ATG的劑量為2.5-3.75 mg/kg/day，在第1天到5天給藥；Cyclosporine的起始劑量為每12小時一次3 mg/kg，調整劑量以達到目標治療低谷濃度在150到250 µg/L之間，持續26週。共10名未曾接受免疫抑制療法之再生不良性貧血日本病人納入試驗中，其中3名為中度再生不良性貧血(n=3)，7名為嚴重再生不良性貧血(SAA，n=7，包含4名非常嚴重再生不良性貧血病人)。主要療效指標為治療26週後的整體血液學反應率，定義為血液計數不再符合再生不良性貧血的標準。在SAA的病人中(n=7)，第26週的整體血液學反應率為57% (4/7)。

難治型嚴重再生不良性貧血研究

一項單一組別、單一試驗中心、開放性的臨床試驗，針對先前接受過至少一種免疫抑制劑治療(IST)，和血小板數量 $\leq 30,000/\mu\text{l}$ ，且為血小板低下症的43位難治型嚴重再生不良性貧血病人使用eltrombopag進行研究。

大多數的受試者(33位，77%)被認為有「原發性難治型疾病」，其定義為在任何血系對於IST先前無足夠反應。其餘的10位受試者對於先前的治療沒有足夠的血小板反應。所有10位受試者先前至少接受2種IST治療療程以及50%的受試者先前至少接受3種IST治療療程。診斷為范康尼氏貧血 (Fanconi anemia)，對適當的治療無反應的感染，和嗜中性白血球PNH克隆大小(clone size)為 $\geq 50\%$ 的病人，排除參與試驗。

在基期時，血小板數量中位數為 $20,000/\mu\text{l}$ 、血紅素為8.4 g/dL、ANC為 $0.58 \times 10^9/\text{L}$ 和絕對網狀細胞數量為 $24.3 \times 10^9/\text{L}$ 。86%的病人依賴紅血球輸血治療，而91%病人依賴血小板輸血治療。大多數的病人(84%)接受過至少2種的免疫抑制治療。有3位病人在基期時呈現細胞遺傳學異常。

主要療效指標為eltrombopag治療12週後的血液學反應。血液學反應定義為符合以下一個或多個條件：1)血小板數量相較於基期增加超過 $20,000/\mu\text{l}$ 或穩定的血小板數量，不需依賴輸血、維

持最少8週；2)血紅素增加 $> 1.5\text{g/dL}$ ，或是連續8週減少 ≥ 4 單位的紅血球(RBC)輸血；3)絕對嗜中性白血球數量(ANC)增加100%或是ANC 增加 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

血液學反應率為40% (17/43位病人；95% CI 25，56)，在第12週時大多數為單一系反應 (13/17，76%)，有3個雙系和1個三系反應。若未觀察到血液學反應或是不需依賴輸血，則在第16週後停止eltrombopag治療，有反應的病人繼續進行試驗延伸期的治療。共有14位病人進入本試驗的延伸期。其中有9位病人達到多系反應，9位病人有4位持續接受治療，5位逐漸減少eltrombopag的治療劑量並且維持反應(追蹤期中位數：20.6個月，範圍：5.7個月至22.5個月)。剩下的5位病人停止治療，有3位是因為在第3個月的延伸回診時復發。

在接受eltrombopag治療期間，59% (23/39)的病人成為不需依賴血小板輸血(共有28天不需血小板輸血)和27% (10/37)成為不需依賴紅血球輸血(共有56天不需紅血球輸血)。針對無反應者，不需血小板輸血最長的時間為27天(中位數)；針對有反應者，不需血小板輸血最長的時間為287天(中位數)。針對無反應者，不需紅血球輸血最長的時間為29天(中位數)；針對有反應者，不需紅血球輸血最長的時間為266天(中位數)。

超過50% 在基期具輸血需求的有反應者中，高達80%以上較基期同時減少血小板和紅血球輸血的需求。

根據一項支持性試驗(試驗ELT116826) (一項進行中、非隨機分配、第二期、單一組別，開放性並針對難治型SAA病人的試驗)的初步結果，顯示具一致性之結果。資料侷限於預訂60位病人當中的21位，52%的病人於第6個月通報時有血液學的反應，有45%的病人通報呈現多系反應。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

泡囊包裝內含25 mg錠劑。

每包Revolade含有14、28或84顆包裝於鋁箔—鋁箔泡囊內的膜衣錠。

13.2 效期

有效期限標示於包裝上。

13.3 儲存條件

存放於 30°C 以下。

15 其他

製造廠：Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

廠址：Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號8樓

電話：(02) 2322-7777

Information: EMA_SmPC_May2019 and FDA_USPI_Nov2018

IPL: 15 Sep 2022

TWI-190224

製造廠

Novartis Pharmaceutical
Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

藥商

台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓