

返利凝 25 毫克膜衣錠 Revolade™ 25mg film-coated tablets

Eltrombopag olamine

本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第 025272 號

返利凝 50 毫克膜衣錠 Revolade™ 50mg film-coated tablets

Eltrombopag olamine

本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第 025273 號

警語：肝毒性風險

REVOLADE 可能引發肝毒性：

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 ALT 濃度升至 \geq 正常值上限 (ULN) 的 3 倍，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。

2. 定性及定量組成

25 毫克錠劑

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

50 毫克錠劑

每顆膜衣錠含有相當於 50 mg 游離態 eltrombopag 的 eltrombopag olamine。

賦形劑

詳細賦形劑清單，請見 6.1 章節。

3. 劑型

膜衣錠劑

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」。

50 mg 的錠劑，呈圓形、雙面凸出、褐色、外包膜衣，一邊刻有「GS UFU」及「50」。

4. 臨床特性

4.1 適應症

用於治療在脾臟切除後且對於其他治療(例如:類固醇、免疫球蛋白等)失敗之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者，或對於不適合進行脾臟切除之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者之第二線治療。

4.2 劑量與用法

Eltrombopag 治療應在有治療血液疾病經驗的醫師監督下來進行。

必須以病患個別地的血小板計數為基礎來決定 Eltrombopag 的劑量需求。Eltrombopag 的治療目標不是使血小板計數正常化，而是維持血小板計數(> 50,000/ μ l)以避免出血的風險。

在大部分患者中，需 1 至 2 週的時間可測得血小板計數明顯的增加(請參見 5.1 章節)。

成人

Eltrombopag 的建議起始劑量為每日一次 25 mg。

監測與劑量調整

在開始使用 Eltrombopag 後，請視需要調整劑量，使血小板計數維持在 $\geq 50,000/\mu$ 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，並依血小板計數(如表 1 所示)調整 Eltrombopag 的給藥療程。在 Eltrombopag 治療的期間內，應每週評估全血球計數(CBC)，包括血小板計數與周圍血液抹片，直到達到穩定的血小板計數($\geq 50,000/\mu$ l 至少 4 週)為止。之後應每個月應蒐集 CBC 資料，包括血小板計數與周圍血液抹片。

應依臨床上地指示，使用最低的有效給藥療程，來維持血小板計數。

表 1 Eltrombopag 的劑量調整

血小板計數	劑量調整或處置
治療至少兩周後血小板計數 < 50,000/ μ l	可增加每日劑量 25mg 至最高劑量每日 50 mg。
$\geq 50,000/\mu$ l 至 $\leq 150,000/\mu$ l	使用最低的 Eltrombopag 劑量和/或伴隨的 ITP 治療以維持血小板計數以避免或減少出血。
$>150,000/\mu$ l 至 $\leq 250,000/\mu$ l	可減少每日劑量 25mg，等待二周以評估此項調整之影響並做接續劑量調整。
$> 250,000/\mu$ l	停用 REVOLADE，增加血小板計數的監測至每周二次。 一旦血小板計數 $\leq 100,000/\mu$ l，以減少每日劑量 25mg 重新展開治療。

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，以觀察劑量調整對患者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，少數病患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，血小板計數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。

病患必須接受周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。當中止治療時，會有血小板低下再復發的可能(請參見 4.4 章節)。

腎功能受損

腎功能受損的病患無須調整劑量。腎功能受損的病患應小心使用 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 5.2 章節)。

嚴重腎功能不全之患者在使用 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，對於中度或重度肝臟功能不全的患者(Child-Pugh ≥ 7)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。若須使用於這類病患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 天後之平均血小板計數仍低於健康者)。

兒童族群

由於尚未有足夠的安全性及療效資料，REVOLADE 不建議使用於兒童與 18 歲以下的青少年。

老年患者

關於 65 歲以上之患者使用 Eltrombopag 的資料相當有限。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，並未在老年與年輕患者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。

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 4 小時之前或之後服用，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 4.5 及 5.2 章節)。

4.3 禁忌症

對於 Eltrombopag 或是任何其中配方過敏的病患。

4.4 警語及注意事項

應藉由排除其他臨床領域引起血小板過低的症狀，來確認成人及老年人 ITP 的診斷。應在疾病的進程及治療中考慮執行骨髓抽取及切片，特別是在 60 歲以上的病人伴隨有全身性的症狀或不正常的徵象者。

尚未確立在其他血小板過低症狀(包括化學治療誘發的血小板過低症與骨髓發育不良症候群(MDS))中使用 Eltrombopag 時的效力與安全性。

目前使用 6 個月以上的安全資料非常有限。

肝毒性風險：

使用 Eltrombopag 可能會引起異常的肝功能。在 Eltrombopag 的臨床試驗中，曾觀察到血清丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)與膽紅素的增加(請參見 4.8 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患者發生第四級的肝功能檢驗異常。

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。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，持續監測血清肝臟檢驗，直到異常緩解、穩定或回復到基礎值(baseline level)為止。

如果 ALT 濃度增加(≥ 3 倍正常值上限[ULN])並且：

- 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，

則須停用 Eltrombopag。

在有肝臟疾病的患者身上使用 Eltrombopag 時需格外注意。

血栓/血栓併發症：

ITP 患者可能會出現血栓/血栓併發症事件。血小板計數超過正常範圍代表理論上具有血栓/血栓併發症的風險。在 Eltrombopag 臨床試驗中，曾在血小板計數偏低與正常的病患中，觀察到血栓栓塞性反應。對已知具有血栓危險因子包括但不限於遺傳因子(例如：凝血第 5 因子變異[Factor V Leiden])或後天的危險因子(例如：ATIII 缺乏症、抗磷脂症候群)、年邁、長期臥床不動、惡性腫瘤、避孕藥及賀爾蒙取代療法、手術/外傷、肥胖及抽菸的患者使用 Eltrombopag 時需注意。若血小板計數超過目標值，應密切監測血小板計數，並考慮減低劑量或中止 Eltrombopag 治療(請參見 4.2 章節)。對於有血栓事件風險的病人，無論其病因為何，應考量其利益及風險平衡。

為了對患有慢性肝病者準備進行侵略性醫療處理，接受每日 1 次 75 mg Eltrombopag 兩周後，有發現血栓事件風險(TEEs)的增加。因此，Eltrombopag 不應使用於中度至重度肝功能受損(Child-Pugh score ≥ 7)的病患，除非預期的利益比確認的門靜脈血栓風險更重要(請參見 4.2、4.8 章節)。

停用 REVOLADE 後發生出血：

當停止 Eltrombopag 治療很可能再出現血小板低下。大部分病患在停用 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，且可能會使某些患者發生出血。如果在患者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。

骨髓網狀蛋白(Reticulin)形成及骨髓纖維化的風險：

Eltrombopag 有可能會增加骨髓中網狀蛋白的發展與形成的風險。這類相關研究的結果(包括其他的血小板生長因子(TPO)受體致效劑)尚未被確認。

在開始使用 Eltrombopag 前，詳細檢查周邊血液抹片，以建立細胞型態學異常的基礎水平。在找出 Eltrombopag 的穩定劑量後，每月進行一次全血球計數(CBC)加上白血球(WBC)分類計數。如果觀察到不成熟或發育不良的細胞，請檢查周圍血液抹片是否出現新的或惡化的型態學異常(例如：淚滴狀與有核的紅血球細胞、不成熟的白血球細胞)或血球減少症。如果病患出現新的或惡化的型態學異常或血球減少症，請停止 Eltrombopag 的治療，並考慮進行骨髓切片，包括纖維染色。

惡性腫瘤與惡性腫瘤惡化：

TPO-R 致效劑是生長因子，其可以誘使血小板生成源祖細胞擴增(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，理論上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)。

白內障：

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 5.3 章節)。並不清楚此發現的臨床相關性。建議例行性地監測患者的白內障。

對 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。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他種類的交互作用

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 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，每天連續服用 Eltrombopag 75mg 5 天後，給予單劑 10mg 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 抑制劑的交互作用。當與 Eltrombopag 併用時，應考慮將 statins 劑量降低並且對 statin 的副作用進行小心地監控。

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。

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。

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。

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 (UGTs):

體外試驗顯示 eltrombopag 是 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及 UGT2B15 的抑制劑，這些酵素參與多種藥物的代謝，例如 acetaminophen、麻醉性藥物及非類固醇抗發炎藥物 (NSAID)。併用 REVOLADE 產生的抑制作用，增加這些 UGT 受質藥物之全身暴露量的可能性，尚未經臨床試驗確立。當上述藥物併用 REVOLADE 時，應監控患者是否出現上述藥物過量的病徵及症狀。

其他藥物對 Eltrombopag 的影響

體外試驗證實，UGT1A1 及 UGT1A3 和 REVOLADE 的葡萄糖醛酸反應有關。REVOLADE 併用中或強效抑制劑或誘發劑，對 REVOLADE 全身暴露量的影響，尚未經臨床試驗確立。當 REVOLADE 併用此類 UGT1A1 或 UGT1A3 之中或強效抑制劑時，應監控患者是否出現 REVOLADE 過量的病徵及症狀。

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 75mg 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 $AUC_{0-\infty}$ 降低約 70% (90% CI: 64%，

76%)及 C_{max} 降低約 70% (90% CI: 62%, 76%)。制酸劑、乳製品與其他含有多價陽離子的產品(例如礦物質補充劑)，至少應與 Eltrombopag 間隔 4 小時使用，以避免因螯合作用而顯著降低 Eltrombopag 的吸收(請參見 4.2 章節)。

食物交互作用：

服用單劑 50 mg 之 Eltrombopag 搭配包括乳製品在內的標準高熱量、高脂肪早餐，會降低血漿 Eltrombopag 之 $AUC_{0-\infty}$ 達 59% (90% CI：54%、64%)及 C_{max} 達 65% (90% CI：59%、70%)。含鈣量低的食物[鈣<50 mg]包括水果、瘦肉、牛肉與非強化(未添加鈣、鎂、鐵)的果汁、非強化豆奶、非強化穀物，雖然含有熱量與脂肪，並不會顯著影響血漿 Eltrombopag 的暴露量(請參見 4.2 章節)。

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，應監控血小板計數以避免血小板數目超過建議範圍(請參見 4.2 章節)。

4.6 生育、懷孕與授乳

懷孕

孕婦用藥安全分類 C 級

目前使用 6 個月以上的安全資料非常有限。

目前沒有適當的、良好對照的試驗，來評估 Eltrombopag 對懷孕的影響。針對實驗動物進行的生殖及發展毒性試驗證實，對母體有毒的劑量會造成胚胎死亡及胎兒體重減輕。因此，唯有在對母親的可能效益高於對胎兒的風險的情況下，才可於懷孕期間使用 Eltrombopag。

一項早期胚胎發展試驗中，雌性大鼠接受人類臨床暴露量 0.8、2 及 7 倍的 Eltrombopag (根據 AUC)。對母體有毒的最高劑量組，出現胚胎著床前、後的失敗增加，及胎兒體重減輕等情形。

在一項胚胎發展試驗中，懷孕大鼠接受人類臨床暴露量 0.8、2 及 7 倍的 Eltrombopag (根據 AUC)。在對母體有毒的最高劑量組，觀察到胎兒體重減輕，及輕微增加出現頸肋的情形，但沒有發現造成構造嚴重畸形的證據。

在一項胚胎發展試驗中，懷孕兔子口服人類臨床暴露量 0.1、0.3 及 0.6 倍的 Eltrombopag (根據 AUC)，結果並無發現胚胎毒性、胚胎死亡與致畸胎性的證據。

在一項產前及產後發展毒性試驗中，給予懷孕大鼠 (F0) 人類臨床暴露量 2 倍

的藥物（根據 AUC），並未觀察到對母體生育功能或子代 (F1) 的發展有任何不良影響。子代 (F1) 的血漿中發現 Eltrombopag。給予 F0 母鼠藥物後，幼鼠的血漿濃度會隨著劑量增加(根據 AUC, 相當於人類臨床暴露量的 0.8 及 2 倍)。

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(請參見 5.3 章節)，因此，無法排除其吸吮幼兒的風險。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對幼兒的效益列入考量。

4.7 對駕駛及機械操作能力的影響

目前尚未研究 REVOLADE 對於駕駛表現或操作機械能力的影響。

4.8 不良反應

在 3 個控制(controlled)及 2 個未控制(uncontrolled)的臨床試驗中，根據對所有慢性 ITP 病患的分析，所有接受 Eltrombopag 治療之受試者，其全部不良反應的發生率為 82% (367/446)。在此試驗族群中，平均接受 Eltrombopag 的持續時間為 304 天而 patient year's exposure 為 377。

下列這些是試驗主持人認為與治療相關的不良反應(N=446)，依 MedDRA 身體器官系統分類與發生頻率將不良反應列於下方。使用的頻率類別為：

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

極罕見 < 10,000 分之 1

未知現有資料無法預測其發生頻率

感染及寄生蟲感染

不常見 咽喉炎、泌尿道感染、流行性感冒、鼻咽炎、口腔疱疹、肺炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、上呼吸道感染

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

不常見貧血、紅血球大小不等症、嗜伊紅性白血球增多、溶血性貧血、白血球增多、髓細胞增多、血小板低下、血紅蛋白增加、帶狀嗜中性白血球數增加、血紅

蛋白減少、出現骨髓球、血小板數增加、白血球數減少

免疫系統

不常見過敏

代謝及營養

不常見厭食、低血鉀、食慾降低、食慾增加、痛風、低血鈣、血液尿酸增加

精神疾病

常見失眠

不常見睡眠障礙、焦慮、憂鬱、冷漠、情緒變化、哭泣

神經系統

極常見頭痛

常見感覺異常

不常見頭暈、味覺障礙、感覺異常、嗜眠、偏頭痛、顫抖、平衡障礙、感覺遲鈍、輕偏癱、預兆偏頭痛、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

眼睛疾病

常見白內障、眼乾

不常見視力模糊、水晶體混濁、散光、皮質性白內障、結膜出血、眼痛、淚水增加、視網膜出血、視網膜色素上皮症、視力減少、視覺受損、視力檢查失常、瞼炎及乾性角膜結膜炎

耳朵和內耳疾病

不常見耳朵痛、眩暈

心臟疾病

不常見心搏過速、急性心肌梗塞、心血管異常、發紺、心悸、竇性心搏過速、心電圖 QT 間期延長

血管疾病

不常見深層靜脈栓塞、高血壓、栓塞、熱潮紅、血栓性淺靜脈炎、臉紅、血腫

呼吸道、胸部和縱膈異常

不常見 鼻出血、肺動脈栓塞、肺梗塞、咳嗽、鼻部不適、口咽部水泡、口咽痛、竇異常、睡眠窒息症

胃腸道異常

常見 噁心、腹瀉、便秘、上腹痛

不常見 腹部不適、腹脹、口乾、消化不良、嘔吐、腹痛、牙齦流血、舌痛、痔瘡、口腔出血、腹部觸痛、糞便變色、脹氣、食物中毒、腸蠕動增多、嘔血、口腔不適

肝膽異常

常見 天門冬胺酸轉胺酶濃度增加*、丙胺酸轉胺酶濃度增加*、膽紅素增加、高膽紅素血症、肝功能異常

不常見 膽汁鬱滯、肝功能損害(Hepatic lesion)、肝炎

*儘管只有很低的頻率，但是天門冬胺酸轉胺酶濃度和丙胺酸轉胺酶濃度還是有可能同時增加。

皮膚和皮下組織異常

常見 皮疹、搔癢、禿髮

不常見 瘀血、多汗、全身搔癢、蕁麻疹、皮膚病、瘀點、冷汗、紅斑、黑皮症、夜汗、色素異常、皮膚顏色異常、皮膚脫屑、臉腫

肌肉骨骼和結締組織異常

常見 關節痛、肌肉痠痛、肌肉痙攣、骨頭痛

不常見 肌力減弱、四肢疼痛、感覺沉重

腎臟和泌尿系統異常

不常見 腎衰竭、白血球尿、狼瘡腎炎、夜尿、蛋白尿、血中尿素增加、血中肌酐酸增加、尿液蛋白與肌酐酸比率增加

全身性症狀及投藥部位

常見 疲勞、周邊水腫

不常見 胸痛、感覺熱、疼痛、血管穿刺部位出血、無力、緊張不安、診斷欠明之不適、傷口感染、類流感疾病、不適、黏膜感染、非心因性胸痛、發熱、異物感

檢驗報告

不常見血中白蛋白增加、血中鹼性磷酸酶增加、總蛋白增加、體重增加、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 挫傷、曬傷

血栓事件(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 病患(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 4.4 章節)。

在一個以安慰劑為對照組試驗中，針對選擇侵略性醫療處理給予二周的預先治療後，在 261 位慢性肝病患者中有 6 位經歷了 7 件門靜脈系統的血栓事件。一位另外的病患，在最後一劑試驗用藥給予 20 天後發展成心肌梗塞，該試驗尚未解盲。

停用治療後的血小板減少

在 3 個對照控制的臨床試驗中，Eltrombopag 組及對照劑組分別有 8% 及 8% 的患者，在停止治療後出現血小板數暫時低於基期的情形(請參見 4.4 章節)。

增加骨髓網狀蛋白

研究計畫過程中，沒有受試者顯示臨床意義(clinically relevant)之骨髓異常或表示骨髓功能不良之臨床發現。有一位病患，因為骨髓網狀蛋白而停用 Eltrombopag 治療(請參見 4.4 章節)。

4.9 過量

在劑量過高的情況下，血小板計數可能會大量增加並導致血栓性/血栓性併發症。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。嚴密監測血小板計數。依據劑量與用法的建議，以 Eltrombopag 重新開始治療(請參見 4.2 章節)。

在臨床試驗中，曾有一例劑量過高報告，該病患服用 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，血小板計數為 672,000/ μ l，最高血小板計數則為 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。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學

藥物分類: 抗出血劑。ATC code: B02BX 05。

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之巨核細胞的增生與分化。

臨床研究

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 成人患者中的安全性與療效。整體而言，有 277 位患者接受 Eltrombopag 至少 6 個月，有 202 位患者接受 Eltrombopag 至少 1 年。

雙盲、安慰劑對照研究

RAISE：共有 197 位受試者以 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 藥物與基期血小板計數進行分層。在接受治療的 6 個月期間， Eltrombopag 的劑量可依個人的血小板計數進行調整。所有的受試者皆是以 Eltrombopag 50mg 做為起始治療，從第 29 天到治療結束，有 15 到 28% 以 Eltrombopag 治療的患者維持在 ≤ 25 mg，29 到 53% 的患者接受 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患者先前曾接受 ≥ 3 種的 ITP 治療，以及 36% 的患者先前曾接受脾切除術。

兩個治療組之基期的血小板計數中位數都為 16,000/μl，Eltrombopag 治療組從第 15 天起的所有治療回診，其血小板計數中位數維持在 50,000/μl 以上；相對地，安慰劑組在研究期間的血小板計數中位數則維持在 30,000/μl 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計數顯著地可以達到 50,000/μl 至 400,000/μl，且 $p < 0.001$ 。在六周的治療後，54% 使用 Eltrombopag 的患者和 13% 使用安慰劑的患者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% 的患者有反應。

表 2: 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 \geq 50,000-400,000/ μ l 的累計周數，Mean (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
患者有 \geq 75 % 的評估達到目標範圍 (50,000 至 400,000/ μ l)，n (%)	51 (38)	4 (7)
P-value ^a	< 0.001	
在 6 個月內的任何時間，病患出現出血 (WHO Grades 1-4)，n (%)	106 (79)	56 (93)
P-value ^a	0.012	
在 6 個月內的任何時間，病患出現出血 (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 治療的患者 (n)	63	31
企圖去減少或中止基期療法的患者，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 位患者其中的 21 位患者 (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% 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 $< 30,000/\mu$ l，在第 43 天增加至 $\geq 50,000/\mu$ l；因為血小板計數 $> 200,000/\mu$ l 而提早退出研究的患者，將被視為有反應者，因為其他任何原因而退出的患者，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 患者以 2：1 的比例被隨機分配至本研究，其中 76 位被隨機分配至 REVOLADE 組，而 38 位被隨機分配至安慰劑組。

表 3: 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/μl，在長達 42 天的給藥後患者血小板數 ≥ 50,000/μl 的人數， n (%)	43 (59)	6 (16)
P 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)
P 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，無論病患是否使用 ITP 藥物、脾切除術狀態與基期血小板計數為何 ($\leq 15,000/\mu\text{l}$ 、 $> 15,000/\mu\text{l}$)，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 $\leq 15,000/\mu\text{l}$ 的次族群病人，其血小板計數中位數無法達到目標標準 ($> 50,000/\mu\text{l}$)，然而在這二個試驗中，這些患者有 43 % 在六周治療後對 Eltrombopag 的治療有反應。此外，在 RAISE 試驗中，42 % 在基期血小板計數 $\leq 15,000/\mu\text{l}$ 的患者使用 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 治療的患者從第 29 天至試驗結束接受 75mg 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中，提供 Eltrombopag 給 299 位病患使用；其中 126 位完成 1 年的治療，48 位完成 18 個月的治療，17 位完成 2 年的治療。在使用 Eltrombopag 治療之前的基期血小板計數中位數為 19,500/μl。在研究第 12、18、24 個月的血小板計數中位數分別為 68,000/μl、75,000/μl 與 119,000/μl。

兒童族群

歐洲藥物管理局已經遞延呈送 REVOLADE 在一個或多個世代的兒童族群對於慢性自發性血小板低下紫斑症(ITP)研究結果的義務。(請參見 4.2 章節兒童使用的資訊)

5.2 藥物動力學性質

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 4。

表 4 ITP 成人患者穩定狀態的血漿中，Eltrombopag 藥物動力學參數之幾何平均 (95% CI)

REVOLADE 療程，每天 一次	人數	$AUC_{(0-\tau)}^a$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	C_{max}^a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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 - $AUC_{(0-\tau)}$ 及 C_{max} 是根據族群 PK 事後檢定預估

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 4.2 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。

代謝

Eltrombopag 主要經由裂解、氧化、與葡萄糖醛酸、麩胱甘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 $AUC_{0-\infty}$ 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。

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 4.5 章節)，在使用 Eltrombopag 的臨床試驗中，建議將 statins 的劑量減少 50%。

Eltrombopag 會與多價陽離子發生螯合，例如：鐵、鈣、鎂、鋁、硒、鋅(請參見 4.2、4.5 章節)。

服用單劑 50 mg 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 及 C_{max} 。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 4.2、4.5 章節)。

特殊患者族群

腎功能受損

在使用 Eltrombopag 於腎功能受損之成人患者後，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 $AUC_{0-\infty}$ 在輕度至中度腎功能受損患者則會減少 32% 至 36%、重度腎功能受損患者則會減少 60%。腎功能受損患者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。腎功能受損的病患應小心使用 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 4.2 章節)。

肝功能受損

在使用 Eltrombopag 於肝功能受損之成人患者後，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，輕度肝功能受損患者的 Eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ 會增加 41%、中度至重度肝功能受損患者則會增加 80% 至

93%。肝功能不全患者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。因此，對於中度或重度肝臟功能不全的患者(Child-Pugh score ≥ 7)的病患不應使用 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 4.2、4.4 章節)。

人種

在 111 位健康成人(31 位東亞人)與 88 位 ITP 患者(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，未調整體重差異時，東亞人種(即日本人、華人、臺灣人及韓國人) ITP 患者具有比非東亞病患(主要為高加索人)的血漿 Eltrombopag AUC_(0- τ) 值高出約 87% (請參見 4.2 章節)。

性別

在 111 位健康成人(14 位女性)與 88 位 ITP 患者(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 病患具有比男性病患高出約 50% 的血漿 Eltrombopag AUC_(0- τ)。

5.3 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。

曾在齧齒目動物中發現與治療有關的白內障，且與劑量與給藥時間相關。根據 AUC，在 ≥ 6 倍的人類臨床暴露量下，於小鼠給藥 6 週及大鼠給藥 28 週後觀察到白內障。根據 AUC，在 ≥ 4 倍的人類臨床暴露量下，於小鼠給藥 13 週與大鼠 39 週後觀察到白內障。根據 AUC，以人類臨床暴露量的 2 倍劑量給藥 52 週後，在狗身上並未觀察到白內障。並不清楚這些發現的臨床關聯性(請參見 4.4 章節)。

在小鼠與大鼠暴露於一般和罹病率與死亡率有關的暴露量長達 14 天的研究中，曾觀察到腎小管毒性。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，且具各種再生變化的特性。根據 AUC，最低給藥劑量的暴露量為人類臨床暴露量的 1.2 倍。在大鼠及狗中，以人類臨床暴露量的 4 倍與 2 倍劑量，分別給藥 28 週後及 52 週後，並未觀察到腎臟影響。並不清楚此發現的臨床關聯性。

在罹病率與死亡率有關或無法耐受的劑量下，小鼠、大鼠及狗會觀察到肝細胞退化及/或壞死(通常伴隨著血中肝臟酵素的增加)。根據 AUC，以人類臨床暴露量 4

倍與 2 倍的慢性劑量，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(根據 AUC，大於人類臨床最大暴露量的 10 倍)會觀察到網狀紅血球的減少，及只有在大鼠會觀察到的再生的骨髓紅血球增生。於最大耐受劑量(根據 AUC，為人類臨床暴露量 2 至 4 倍)下給予大鼠服藥長達 28 週、給予狗服藥長達 52 週、給予小鼠或大鼠服藥長達 2 年，沒有對紅血球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(根據 AUC，為人類臨床最大暴露量的 6 倍)，會觀察到骨內膜骨質增生。將小鼠及大鼠終生暴露(2 年)於人類臨床最大暴露量 4 倍的劑量下(根據 AUC)，沒有觀察到骨骼的改變。

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 AUC，暴露量分別高達人類臨床暴露量的 4 倍與 5 倍)。在細菌突變試驗或兩例大鼠的體內試驗中(微核與期外 DNA 合成測定法，根據 Cmax，為人類臨床暴露量的 10 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 位於陽性邊緣(<3 倍突變頻率增加率)。這些活體外與體內發現認為 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 AUC，為人類臨床暴露量的 2 倍)，Eltrombopag 不會影響雌性大鼠的受孕力、早期胚胎發育或胎兒成長。在劑量高達每天 150 mg/kg 的最高測試劑量時(根據 AUC，為人類臨床暴露量的 0.5 倍)，亦不會影響兔子的胎兒成長。不過，在每天 60 mg/kg 之大鼠母體毒性劑量(根據 AUC，為人類臨床暴露量的 6 倍)下，Eltrombopag 治療在雌性受孕力研究中與胚胎死亡(增加著床前或著床後的流產)、胎兒體重下降及妊娠子宮重量下降有關，在胎兒成長研究中與頸肋骨併合症的低發生率有關及胎兒體重下降有關。高達每天 40 mg/kg 的最大測試劑量下(根據 AUC，為人類臨床暴露量的 3 倍)，Eltrombopag 並不會影響雄性大鼠的生殖力。在大鼠的出生前及出生後的發展試驗中，在母體非毒性之劑量下(10 及 20 mg/kg/day)，對於雌性大鼠 F0 的懷孕、分娩或哺乳沒有出現未預期的影響，對於後代(F1)的生長、發展、神經行為或生殖功能也沒有影響。給予 F0 母鼠藥物後，在整個 22 小時的取樣過程中，在所有 F1 鼠仔血漿中都測得到 Eltrombopag，意指鼠仔很可能經由哺乳而暴露在 Eltrombopag 下。

Eltrombopag 的體外試驗可知其可能有光毒性的風險。然而，在齧齒目動物沒有證據顯示皮膚光毒性(根據 AUC，為人類臨床暴露量的 10 倍)或眼睛的光毒性(根據 AUC，≥ 5 倍人類的臨床暴露量)。此外，在 36 位受試者中進行的臨床藥理學試驗中，在給予 75 mg 的 Eltrombopag 後，並沒有證據顯示會增加光敏感性。這是由延遲的光毒作用指數所量測出來的。然而，由於沒有執行特定的臨床前試

驗，光敏感的可能風險仍無法被排除。

6. 藥劑學特性

6.1 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 (25 mg tablet)

Iron oxide red (E172) (50 mg tablet)

Iron oxide yellow (E172) (50 mg tablet)

6.2 有效期限

有效期限標示於包裝上。

6.3 保存之特別注意事項

存放於 30°C 以下。

6.4 容器之性質與內容物

泡囊包裝內含 25 mg 或 50 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

版本編號及日期：EMA 2010 年 4 月 29 日

Revolade™ 是葛蘭素史克藥廠股份有限公司的商標

製造廠：Glaxo Operations UK Limited

廠址：Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
地址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓