

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 可能引發肝臟功能異常、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 型肝炎患者，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。
若肝功能正常患者其 ALT 濃度升至≥正常值上限 (ULN) 的 3 倍，或於治療前轉胺酶已升高之患者，其 ALT 濃度升至≥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。

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 6 歲 (含) 以上對於其他治療 (例如：類固醇、免疫球蛋白等) 失敗之慢性自發性 (免疫性) 血小板缺乏紫斑症 (ITP) 患者 (請見 4.2 及 5.1 章節)。REVOLADE 用於慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染的成年患者，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 4.4 和 5.1 章節)。Revolade 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病患。

4.2 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患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。

慢性自發性 (免疫性) 血小板缺乏紫斑症

使用最低劑量的 REVOLADE，以達到並維持血小板數目≥ 50,000/μl。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≥ 50,000/μl，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圍血液抹片，直到達到穩定的血小板數目 (≥ 50,000/μl 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圍血液抹片。

應依臨床上市指示，使用最低的有效給藥療程，來維持血小板數目。

表 1 ITP 病患 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/μl	可增加每日劑量 25mg 至最高劑量每日 50mg*。
≥ 50,000/μl 至 150,000/μl	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/μl 至 250,000/μl	可減少每日劑量 25mg，等待二週以評估此項調整之影響並做後續劑量調整*。
> 250,000/μl	停用 Eltrombopag，增加血小板數目的監測至每週二次 <p>一旦血小板數目≤ 100,000/μl，以減少每日劑量 25mg 重新展開治療。</p>

*- 對於每隔一天服用 25mg eltrombopag 的患者，將劑量增加至每日一次 25mg。

◆- 對於每天服用 25mg eltrombopag 的患者，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。

止止

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。病患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。對於未切除脾臟的患者，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 4.4 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/μl) 以避免出血併發症的風險，需避免血小板數目≥ 75,000/μl。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。輕度肝功能不全的患者，無需調整劑量 (請參見 5.2 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 (請參见表 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患 有出血風險，而降低長效型干擾素 (peginterferon) 之劑量 (請參见表 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/μl，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 病患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/μl	將每日劑量增加 25 mg，最多增加至 75 mg / 日。
≥ 50,000/μl 至≤ 100,000/μl	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/μl 至≤ 150,000/μl	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/μl	停用 eltrombopag，將血小板監測頻率增加至每週兩次。 <p>當血小板數目達到≤ 100,000/μl 時，將每日劑量降低 25 mg 以重啟治療*。</p>

*- 若患者每日服用一次 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

初始劑量

Eltrombopag 起始劑量為 50 mg 每日一次。對於東亞裔的病患，eltrombopag 起始劑量應該減少為 25 mg 每日一次 (請參見第 5.2 章節)。若病患存在第 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 5.1 章節)。每 2 週視需要而增量 50 mg，以達到目標血小板計數 ≥ 50,000/μl 的目標。針對每天使用 25 mg 的病患，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 3 所列血小板計數調整 eltrombopag 劑量療程。

表 3 嚴重再生不良性貧血病患的 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/μl	將每日劑量增加 50 mg，最多增加至 150 mg/ 日。 <p>針對每天使用 25 mg 的病患，先增加至每日劑量 50 mg，再依 50 mg 的增額調升劑量。</p>
≥ 50,000/μl 至≤ 150,000/μl	使用最低劑量的 eltrombopag 以維持血小板計數。
> 150,000/μl 至≤ 250,000/μl	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/μl	停用 eltrombopag 至少 1 星期。 <p>當血小板數目達到≤ 100,000/μl，將每日劑量降低 50mg 重新開始治療。</p>

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患，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/μl、血色素低於 9 g/dL 或是 ANC 低於 0.5 x 10⁹/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 4.4 及 4.8 章節)。過度的血小板計數反應 (依表 3 所示) 或重要的肝功能檢測異常亦需停用 eltrombopag (請參見第 4.8 章節)。

特殊族群

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，對於肝臟功能不全的 ITP 患者 (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 天後之平均血小板數目仍低於健康者)。

若肝功能不全的 ITP 患者，確實有必要使用 Eltrombopag，起始劑量必須為 25 mg 每天一次。於肝功能不全患者投予 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) 的血小板減少患者無需調整劑量。慢性 HCV 和肝功能不全的嚴重再生不良性貧血患者，Eltrombopag 的起始劑量為 25mg 每天一次 (請參見 5.2 章節)。於慢性 HCV 且肝功能不全血小板減少患者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 患者接受抗病毒療程，對於具有嚴重慢性肝臟疾患的血小板減少患者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 4.4 及 4.8 章節)。

老年患者

年滿 65 歲之 ITP 患者使用 Eltrombopag 的資料十分有限，且無治療年滿 85 歲之 ITP 病患的臨床經驗。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 (請參見 5.2 章節)。

由於年滿 75 歲之 HCV 和嚴重再生不良性貧血患者使用 eltrombopag 治療的資料十分有限，因此在針對此類患者用藥時，應特別謹慎 (請參見 4.4 章節)。

東亞患者

東亞裔的 ITP 患者 (如中國、日本、台灣、韓國、泰國)，包含肝功能不全的患者，Eltrombopag 的起始劑量應考慮降為 25 mg 每天一次 (請參見 5.2 章節)。

應持續監測患者的血小板數目，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嚴重再生不良性貧血之兒童與 18 歲以下的青少年。

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 4.5 及 5.2 章節)。

4.3 禁忌症

對於 Eltrombopag 或是任何其中賦形劑過敏的病患 (請見 6.1 章節)。

4.4 警語及注意事項

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 患者，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患者 (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，開始為此群患者進行 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，必須密切監測此群患者。

目前 ITP 使用 6 個月以上的安全資料非常有限。

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 患者的對照臨床試驗中，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 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。在三個針對慢性 ITP 成人患者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患者，發生第四級的肝功能檢驗數值異常。在兩項針對慢性 ITP 兒童患者 (1 至 17 歲) 的安慰劑對照研究中，ALT 至正常上限 3 倍 (x ULN) 的報告在 eltrombopag 和對照組分別為 4.7% 和 0%。

在對 HCV 患者的兩項對照的臨床研究中，eltrombopag 與安慰劑組分別有 34% 及 38% 之患者出現 ALT 或 AST ≥ 3 × ULN 的報告。大多數接受 eltrombopag 併用長效型干擾素 /ribavirin 治療的患者，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 % 之患者的總膽紅素

≥ 1.5 × ULN。

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。若肝功能正常患者其 ALT 濃度升至 ≥ 正常值上限 (ULN) 的 3 倍，或於治療前轉胺酶已升高之患者其 ALT 濃度升至 ≥ 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，

在有肝臟疾病的患者身上使用 Eltrombopag 時需格外注意。治療 ITP 與 SAA 患者時，對於肝功能不全的患者必須使用較低起始劑量的 eltrombopag，並密切進行監測 (請參見 4.2 章節)。

肝臟代償失調 (併用于擾素時)

慢性 C 型肝炎患者的肝臟代償失調：對於基期低白蛋白濃度 (≤ 35 g/L) 或末期肝病評分模型 (Model for End Stage Liver Disease, MELD) 分數 ≥ 10 的患者，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 患者在接受 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 患者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 (≤ 35 g/L) 或 MELD 分數 ≥ 10 之患者的肝臟代償失調風險，為較早期肝病患者的三倍，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，此群患者達到 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，才可讓此群患者使用 eltrombopag，並應謹慎監測具有上述特性之患者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 患者進行的對照研究 (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 之患者的 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，是較年輕患者的兩倍。僅有在謹慎評估預期效益與風險後，才可讓此群患者使用 eltrombopag，並應謹慎監測患者是否出現 TEE 之癥候及症狀。患有慢性肝病患者 (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 成人患者中，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 治療的患者中，有五位於服用最後一劑 eltrombopag 後 30 日內，發生血小板數目 > 200,000/*μ*l 的血栓併發症。Eltrombopag 不適合在準備進行侵入性手術時，用於治療慢性肝病患者的血小板數目過低。

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患者使用 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、患者長時間缺少活動、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 4.2 章節)。無論病因為何，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 4.2 章節)。肝臟功能不全 (Child-Pugh score ≥ 5) 的 ITP 患者不應使用 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患者使用 eltrombopag 時，應特別謹慎 (請參見 4.2、4.8 章節)。

停用 REVOLADE 後發生出血

當 ITP 患者停止 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。

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，應謹慎監測患者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。如果患者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)、分化粗生產血小板。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 患者的臨床研究中，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。在診斷成人與老年患者的 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，尤其是在患者年滿 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，或其他原因引起的小血小板數目過低。

SAA 患者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 患者，但未知 eltrombopag 是否提高 SAA 患者的細胞遺傳學異常風險。在第 II 期以 eltrombopag 治療 SAA 的臨床試驗中，觀察到 19% 的患者發生新的細胞遺傳學異常 [8/43 (其中有 5 位患者發生第 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% 的患者 (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至難治型，或先前已接受多種治療的 SAA 患者，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 5.3 章節)。針對接受干擾素治療的血小板數目過低 HCV 患者進行的研究 (n = 1439) 顯示，eltrombopag 組有 8% 的患者，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 治療的患者，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，建議針對患者進行常規眼科監測。

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 患者及血小板數目過低之 HCV 患者進行的臨床試驗，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。

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胜肽 OATP1B1 的受質，但為該運送蛋白的抑制劑。體外研究也證實 Eltrombopag 為乳糖抗性蛋白 (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-∞} 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 5.2 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-∞} 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 5.2 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 5.2 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 5.2 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-∞)，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 4.2 及 5.2 章節)。

Cyclosporine

體外試驗顯示 eltrombopag 是乳糖抗藥性蛋白 (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 5.2 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，根據病患血小板數量調整 Eltrombopag 的劑量是被允許的 (參見 4.2 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 4.2 及 5.2 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投予 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 5.2 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 4.2 章節)。

4.6 生育、懷孕與授乳

懷孕

缺乏懷孕婦女使用 eltrombopag 的資料或資料非常有限。動物實驗中顯示其有生殖毒性 (請參見第 5.3 章節)。目前尚不清楚對人類的潛在風險。

在懷孕期間不建議使用 Revolade。

具有生育能力的婦女 / 男性與女性的避孕

具有生育能力但未採取避孕措施的婦女，不建議使用 Revolade。

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 Eltrombopag 對吮吮幼兒的風險。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幼兒的效益列入考量。

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 5.3 章節)。

4.7 對駕駛及機械操作能力的影響

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

4.8 不良反應

安全性概要

於 4 項具對照組以及 2 項無對照組的臨床試驗中，共有 530 名慢性 ITP 成年患者接受 eltrombopag 治療。平均 eltrombopag 暴露期間為 260 日。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% 的患者發生) 包括：頭痛、貧血、食慾降低、失眠、咳嗽、噁心、腹瀉、掉髮、搔癢、肌痛、發熱、疲倦、類流感疾病、虛弱無力、發冷以及周邊水腫。於 2 項具對照組的臨床試驗中，共有 171 名慢性 ITP 兒童患者接受 eltrombopag 治療。藥物暴露期間中位數為 171 日。不良反應概況與成人患者相似，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 兒童患者最常見的不良反應 (≥ 3% 且發生率高於安慰劑) 為上呼吸道感染、鼻咽炎、咳嗽、腹瀉、發熱、鼻炎、腹痛、口咽疼痛、牙痛、皮疹、AST 增加以及流鼻水。於 2 項具對照組的臨床試驗中，有 955 名患有血小板減少症的 HCV 感染患者接受 eltrombopag 治療。藥物暴露期間中位數為 183 日。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% 的患者發生) 包括：頭痛、貧血、食慾降低、失眠、咳嗽、噁心、腹瀉、掉髮、搔癢、肌痛、發熱、疲倦、類流感疾病、虛弱無力、發冷以及周邊水腫。已於一項單一組別、開放性試驗 (N = 43) 中評估 eltrombopag 對於重度再生不良性貧血患者的安全性，其中 12 名患者 (28%) 接受 > 6 個月的治療，9 名患者 (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% 的患者發生) 包括：頭痛、暈眩、失眠、咳嗽、呼吸困難、口咽疼痛、流鼻水、噁心、腹瀉、腹痛、轉胺酶增加、瘀血、關節痛、肌肉痙攣、四肢疼痛、疲倦、發熱性嗜中性白血球減少症以及發熱。

副作用列表

在成人 ITP 研究 (N = 550)、兒童及青少年 ITP 研究 (N=107)、HCV 研究 (N = 955)、SAA 研究 (N=43) 與上市後報告的不良反應，依 MedDRA 身體器官系統分類與發生頻率將不良反應列於下方。

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	現有資料無法預測發生頻率

ITP 研究族群

感染及寄生蟲感染

非常常見 鼻咽炎[◆]、上呼吸道感染[◆]

常見 鼻炎[◆]

不常見 咽喉炎、泌尿道感染、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、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

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、帶狀嗜中性白血球增加、血紅蛋白減少、出現骨髓球、血小板增加、白血球減少

免疫系統異常

不常見 過敏

代謝及營養異常

不常見 厭食、低血鉀、食慾降低、痛風、低血鈣、血液尿酸增加

精神異常

不常見 睡眠障礙、焦慮、憂鬱、冷漠、情緒變化、流淚 (Tearfulness)

神經系統異常

常見 感覺異常

不常見 感覺減退 (Hypoesthesia)、嗜眠、偏頭痛、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、白內障

不常見 視力模糊、水晶体混濁、散光、皮質性白內障、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、視力檢查異常、眼瞼炎及乾性角膜炎、結膜炎

耳朵和內耳異常

不常見 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

不常見 深層靜脈栓塞、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

常見 咳嗽[◆]、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、口咽痛、竇異常、睡眠窒息症

胃腸道異常

常見 噁心、腹瀉^{*}、口腔潰瘍、牙痛[◆]

^{*} 非常常見於兒童 ITP 患者

不常見 口乾、嘔吐、腹痛、牙齦流血、舌痛、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^{*}、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

^{*} 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、禿髮

不常見 多汗、全身搔癢、蕁麻疹、皮膚病、瘀點、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

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[◆]

不常見 胸痛、感覺熱、血管穿刺部位出血、無力、緊張不安、傷口感染、不適、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、血中白蛋白減少、尿液 PH 值增加

損傷、中產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)

HCV 研究族群 (併用抗病毒干擾素與 ribavirin 治療)

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、胃腸炎、咽喉炎

良性腫瘤、惡性腫瘤及未區分的腫瘤 (包括囊腫和息肉)

常見 肝臟惡性腫瘤

血液及淋巴系統

極常見 貧血

常見 淋巴球減少、溶血性貧血

代謝及營養

極常見 食慾降低

常見 高血鈣、體重異常減輕

精神疾病

極常見 失眠

常見 憂鬱、焦慮、睡眠障礙、思緒混亂、激動

神經系統

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

眼睛疾病

常見 白內障、視網膜滲出液、眼乾、眼部黃疸、視網膜出血

耳朵和內耳疾病

常見 眩暈

心臟疾病

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、胃炎、食道靜脈曲張、口瘡性口炎、食道靜脈曲張出血

肝膽異常

常見 高膽紅素血症、黃疸、肝門靜脈血栓、肝衰竭、藥物引起之肝損傷

皮膚和皮下組織異常

極常見 搔癢、脫髮

常見 皮疹、皮膚乾燥、溼疹、搔癢性皮疹、紅斑、多汗、全身搔癢、夜間盜汗、皮膚病灶

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 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、周邊水腫

常見 易怒、疼痛、全身乏力、注射部位反應、非心因性胸痛、水腫、注射部位皮疹、胸部不適、注射部位搔癢

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、心電圖 QT 延長

SAA 研究族群

血液和淋巴系統異常

常見 嗜中性白血球低下、脾臟梗塞

代謝與營養異常

常見 鐵離子過度負荷、食慾下降、低血糖、食慾增加

精神異常

非常常見 失眠

常見 焦慮、憂鬱

神經系統異常

非常常見 頭痛、頭暈

常見 昏厥

眼部異常

常見 乾眼症、眼睛搔癢、白內障、眼黃疸、視力模糊、視力受損、飛蚊症

呼吸道、胸腔及縱膈異常

非常常見 咳嗽、呼吸困難、口咽疼痛、流鼻涕

常見 鼻出血

胃腸異常

非常常見 腹痛、腹瀉、噁心

常見 牙齦出血、口腔黏膜水泡、嘴巴痛、嘔吐、腹部不適、腹痛、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

非常常見 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 病患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

非常常見 皮下瘀斑

常見 瘀斑、皮疹、搔癢、蕁麻疹、皮膚病變、黃斑皮疹

肌肉骨骼和結締組織異常

非常常見 關節痛、肌肉痙攣、肢端疼痛

常見 背痛、肌肉痛、骨頭痛

腎臟和泌尿道異常

常見 色素尿

一般疾病和注射部位狀況

非常常見 疲倦、發熱性嗜中性白血球減少症、發熱

常見 虛弱無力、周邊水腫、寒顫、全身無力

檢驗值

常見 血中肌酸磷酸激酶增加

上市後資料

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。

血管疾病

罕見 *血栓性微血管病變伴隨急性腎衰竭*

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** 的病患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** 治療的疾病患者上，包括骨髓發育不良症候群及嚴重再生不良性貧血。

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** 治療的患者中有 6 位 (4%) 經歷了 7 件門靜脈系統的血栓事件。安慰劑組的 145 位患者中，有 2 位 (1 %) 發生 3 例血栓栓塞事件。在 6 位接受 **eltrombopag** 治療的患者之中，有五位於血小板數目 > 200,000/*μ*l 時發生 TEE。

除血小板數目 ≥ 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 4.4 章節）。

針對血小板過低 HCV 患者進行的對照研究 (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 4.4 章節）。低白蛋白濃度 (≤ 35 g/L) 或 MELD 分數 ≥ 10 之患者的 TEE 風險，為白蛋白濃度較高者的兩倍。年滿 60 歲者的 TEE 風險，則為較年輕患者的兩倍。

肝臟代償失調（併用干擾素時）

伴隨肝硬化之慢性 HCV 患者接受 *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 患者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) 或未末期肝病評分模型 (MELD) 分數 ≥ 10 之患者的肝臟代償失調風險，為較早期肝病患者的三倍，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，才可讓此群患者使用 **eltrombopag**，並應謹慎監測具有上述特性的患者，是否出現肝臟代償失調之癥候及症狀（請參見 4.4 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，未有患者顯示臨床意義 (clinically relevant) 之骨髓異常或表示骨髓功能不良之臨床發現。有一位 ITP 病患，因為骨髓網狀蛋白而停用 **Eltrombopag** 治療（請參見 4.4 章節）。

細胞遺傳學異常

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

血液學惡性疾病

在單組、開放性、針對 **SAA** 的臨床試驗中，有 3 位患者 (7%) 接受 **eltrombopag** 治療後診斷出 **MDS**，在兩個正在進行之臨床試驗 (ELT116826 和 ELT116643) 中，分別有 1/28 (4%) 和 1/62 (2%) 患者被診斷為 **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。

4.9 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 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。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學

藥物分類：抗出血劑，其他全身性止血劑。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的增生與分化。

臨床療效與安全性

慢性免疫（自發性）血小板過低 (ITP)

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 ITP 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 ITP 患者以 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。所有的患者皆是以 **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 4 RAISE 的次要療效結果

	Eltrombopag <p>N = 135</p>	Placebo <p>N = 62</p>
重要的次要療效指標		
血小板計數 ≥ 50,000-400,000/ <i>μ</i> l 的累計週數， <p>Mean (SD)</p>	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
患者有 75 % 的評估達到目標範圍 <p>(50,000 至 400,000/<i>μ</i>l)，n (%)</p>	51 (38)	4 (7)
	P-value ^a	
在 6 個月內的任何時間，病患出現出血 <p>(WHO Grades 1-4)，n (%)</p>	106 (79)	56 (93)
	0.012	
在 6 個月內的任何時間，病患出現出血 <p>(WHO Grades 2-4)，n (%)</p>	44 (33)	32 (53)
	0.002	
需要援救治療，n (%)	24 (18)	25 (40)
	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)
	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% 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 ≥ 50,000/*μ*l；因為血小板計數 > 200,000/*μ*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 **Eltrombopag** 組，而 38 位被隨機分配至安慰劑組。

表 5 TRA100773B 的療效結果

	Eltrombopag <p>N=74</p>	Placebo <p>N=38</p>
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/ <i>μ</i> l，在長達 42 天的給藥後患者血小板數 ≥ 50,000/ <i>μ</i> l 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)
	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數目為何 (≤ 15,000/*μ*l、> 15,000/*μ*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 ≤ 15,000/*μ*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/*μ*l)，然而在這二個試驗中，這些患者有 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 ≤ 15,000/*μ*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 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) 顯示多療程不連續的使用 **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 病患使用；其中 218 位完成 1 年的治療，180 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 19,000/*μ*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/*μ*l、85,000/*μ*l、105,000/*μ*l、64,000/*μ*l、75,000/*μ*l、119,000/*μ*l 與 76,000/*μ*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。

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/*μ*l 持續至少 6 週（未接受援救治療）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/*μ*l。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 6)。

表 6 慢性 ITP 兒童受試者三個年齡族群的持續血小板反應率

	Eltrombopag <p>n/N (%)</p> <p>[95% 信賴區間]</p>	安慰劑 <p>n/N (%)</p> <p>[95% 信賴區間]</p>
族群 1 (12 至 17 歲)	9/23 (39%) <p>[20%, 61%]</p>	1/10 (10%) <p>[0%, 45%]</p>
族群 2 (6 至 11 歲)	11/26 (42%) <p>[23%, 63%]</p>	0/13 (0%) <p>[不適用]</p>
族群 3 (1 至 5 歲)	5/14 (36%) <p>[13%, 65%]</p>	0/6 (0%) <p>[不適用]</p>

隨機分配治療期間，受試者所需的援救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），且不需要援救治療。**TRA108062 (PETIT1)**：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 ≥ 50,000/*μ*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/*μ*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患者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，患者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/*μ*l的患者，並依據血小板數目(< 50,000/*μ*l與≥ 50,000/*μ*l至< 75,000/*μ*l)、篩選時HCV RNA (< 800,000 IU/ml與≥ 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患者族群之特性，大多數患者為HCV基因型1 (64 %) 並具有橋接纖維化(bridging fibrosis)/肝硬化，其中有31%的患者先前曾接受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/*μ*l，招募之患者的血小板數目< 20,000/*μ*l、< 50,000/*μ*l 以及≥ 50,000/*μ*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≥ 90,000/*μ*l (ENABLE 1) 以及≥ 100,000/*μ*l (ENABLE 2)，而達到目標血小板數目≥ 90,000/*μ*l (ENABLE 1) 以及≥ 100,000/*μ*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之患者百分比。

在這兩項HCV研究中，接受eltrombopag治療的患者達到SVR的比率(n = 201，21 %)，明顯高於服用安慰劑者(n = 65，13 %) (請參見表7)，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之患者比率的改善趨勢均一致高於安慰劑組。

	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患者	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	安慰劑	Eltrombopag	安慰劑	Eltrombopag	安慰劑
進入抗病毒治療期之患者總數	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
達到病毒學反應之患者百分比 (%)						
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
<i>白蛋白濃度^f</i>						
≤ 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/*μ*l，ENABLE 2 為 ≥ 100,000/*μ*l。ENABLE 1 有 682 位患者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患者人數，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患者比率，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。

嚴重再生不良性貧血

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≤ 30,000/*μ*l，且為血小板低下症的 43 位難治型嚴重再生不良性貧血患者使用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≥ 50% 的患者，排除參與試驗。在基期時，血小板數量中位數為 20,000/*μ*l，血紅素為 8.4 g/dL、ANC 為 0.58 x 10⁹/L 和絕對網狀細胞數量為 24.3 x10⁹/L。86% 的患者依賴紅血球輸血治療，而 91% 患者依賴血小板輸血治療。大多數的患者 (84%) 接受過至少 2 種的免疫抑制劑治療。有 3 位患者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/*μ*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 > 1.5g/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 x 10⁹/L。血液學反應率為 40% (17/43 位患者；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，有反應的患者繼續進行試驗延伸期的治療。共有 14 位患者進入本試驗的延伸期。其中有 9 位患者達到多系反應，9 位患者有 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 位患者停止治療，有 3 位是因為在第 3 個月的延後回診時復發。

在接受 eltrombopag 治療期間，59% (23/39) 的患者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 患者的試驗) 的初步結果，顯示具一致性之結果。資料侷限於預訂 60 位病患當中的 21 位，52% 的病患於第 6 個月通報時有血液學的反應，有 45% 的患者通報呈現多系反應。

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-τ) 及 C_{max} 估計呈現於表 8。

Eltrombopag 劑量 (每天一次)	人數	AUC _(0-τ) ^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-τ) 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 患者及健康成人受試者的資料進行彙整，表 9 為參與第 3 期研究之 HCV 患者接受每一種研究劑量的血漿 eltrombopag C_{max} 及 AUC_(0-τ) 估計值。

Eltrombopag 劑量 (每日一次)	N	AUC _(0-τ) (ug.hr/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-τ) 與 C_{max} 是依據每一位患者的最高劑量，計算出群體藥物動力學事後的估計值。

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。

生物轉化

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-∞} 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，二磺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 4.5 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 4.2、4.5 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 4.2、4.5 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 4.2 節及 4.5 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-∞} 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)。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患者的療效與安全性。

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-∞} 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。

一項族群藥物動力學分析已經針對 28 名健康成人以及 714 名肝功能受損患者 (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 名患者中，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，輕度肝功能受損患者的血漿 eltrombopag AUC_(0-τ) 數值高約 111% (95 % [CI]: 45 % to 283 %)，而中度肝功能受損患者的血漿 eltrombopag AUC_(0-τ) 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 患者的病患不應使用 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 及 4.4 章節)。HCV 患者是使用每日一次 25 mg 之劑量，開始進行 eltrombopag 治療 (請參見 4.2 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，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 49% (請參見 4.2 章節)。東亞人種 (如日本人、華人、臺灣人、泰國人及韓國人) 對 eltrombopag 之藥物動力學的影響，在一項針對 635 位 HCV 患者 (145 位東亞及 69 位東南亞患者) 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，東亞患者的血漿 eltrombopag AUC_(0-τ) 大約較以白人為主的其他人種患者高 55 % (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 23% 的血漿 Eltrombopag AUC_(0-τ)。針對 635 位 HCV 患者 (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 患者的血漿 eltrombopag AUC_(0-τ) 相較於男性患者約高了 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 患者，以及 41 位其他病因引起之慢性肝病患者進行的群體藥物動力學分析評估中，無年滿 75 歲患者服用 eltrombopag 的藥物動力學資料。模型估計值顯示，老年患者 (年滿 65 歲) 的血漿 eltrombopag AUC_(0-τ) 大約較年輕患者高 41% (請參見 4.2 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 兒童患者每天給藥一次，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。在兒童及成年患者中，種族及性別對於血漿 eltrombopag CL/F 估算值有相似的影響。東亞 ITP 兒童患者的血漿 eltrombopag AUC_(0-τ) 值比非東亞患者高約 43%。女性 ITP 兒童患者的血漿 eltrombopag AUC_(0-τ) 值比男性患者高約 25%。Eltrombopag 於 ITP 兒童受試者的藥物動力學參數如表 10 所示。

年齡	C _{max} (μg/ml)	AUC _(0-τ) (μg.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-τ) 及 C_{max} 乃根據群體 PK 事後估算值

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 患者每天 75 mg 之 AUC)，或以 3 倍的人類臨床暴露量 (根據成人 HCV 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 AUC)，以及以 2 倍的人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者每天 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 兒童患者投予 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 兒童患者之人類臨床暴露量的 5 倍時 (依據 AUC)，並未觀察到白內障。對成大投予 ITP 兒童或成年患者使用 75 mg/日之人類臨床暴露量的 2 倍 (依據 AUC) 或相當於 HCV 患者使用 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 患者每天 75 mg 之 AUC) 或 0.8 倍兒童 ITP 患者人類臨床暴露量 (根據兒童 ITP 患者每天 75 mg 之 AUC)，以及以 0.6 倍的人類

臨床暴露量 (根據 HCV 患者每天 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 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 AUC)，以及以 2 倍與相當於的人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者每天 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之增加)。以相當於 4 倍或 2 倍的人類臨床暴露量 (根據成人 ITP 患者每天 75 mg 之 AUC)、以人類臨床暴露量的 3 倍與 2 倍劑量 (兒童 ITP 患者每天 75 mg 之 AUC)，或以兩倍或相當於人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 AUC)，或大於 4 倍人類臨床暴露量下 (根據 HCV 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 AUC)，或 ≤ 2 倍人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 AUC)，或 3 倍人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 AUC)，或 2 倍人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者每天 100 mg 之 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 (根據成人或兒童 ITP 患者每天 75 mg 之 AUC，為 4 倍或 2 倍人類臨床暴露量，或根據 HCV 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 C_{max}，為人類臨床暴露量的 10 倍或 8 倍，以及 HCV 患者每天 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 患者每天 75 mg 之 AUC，為人類臨床暴露量的 2 倍，以及根據 HCV 患者每天 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。在劑量高達每天 150 mg/kg 的最高測試劑量時 (根據成人或 12-17 歲青少年 ITP 患者每天 75 mg 及 HCV 患者每天 100 mg 之 AUC，為人類臨床暴露量的 0.3 到 0.5 倍)，亦不會影響兔子的胎兒成長。不過，在雌性受孕力研究中，每天 60 mg/kg 之大鼠母體毒性劑量 (根據 ITP 患者每天 75 mg 之 AUC，為人類臨床暴露量的 6 倍，以及 HCV 患者每天 100 mg 之 AUC，為人類臨床暴露量的 3 倍) 的 Eltrombopag 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，在胚胎發育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。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 (請參見 4.6 章節)。高達每天 40 mg/kg 的最大測試劑量下 (根據 ITP 患者每天 75 mg 之 AUC，為人類臨床暴露量的 3 倍，以及根據 HCV 患者每天 100 mg 之 AUC，為人類臨床暴露量的 2 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育試驗中，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、精神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。

體外 eltrombopag 試驗顯示可能有潛在的光毒性風險；然而，給予啮齒動物 10 倍或 7 倍人類臨床暴露量 (根據 ITP 成年或兒童患者使用 75 mg/ 日之 AUC) 及 5 倍人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者使用 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 成年或兒童患者使用 75 mg/ 日之 AUC) 以及 3 倍人類臨床暴露量 (根據 HCV 患者使用 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。

在年幼大鼠中並未發現任何跡證顯示 ITP 兒童患者接受 eltrombopag 治療時的毒性風險高於成年患者。

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

製造廠：Glaxo Operations UK Limited

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

分包裝廠：Glaxo Wellcome S.A.

廠址：Avenida Extremadura 3, Aranda de Duero, Burgos 09400, Spain.

二級包裝廠 (返利錠 25 毫克膜衣錠之貼標及仿單置入作業)：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

Information: EMA_SmPC_13Jan2017

IPL: GLC-0848-s (incl. pITP & non-splenectomised ITP)

TWI-073117