

## รีโวเลด

ให้ใช้ยานี้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ  
เฉพาะทางด้านโลหิตวิทยาเท่านั้น

Thrombopoietin-receptor agonist

**รูปแบบเภสัชภัณฑ์และส่วนประกอบ**

**รูปแบบทางเภสัชกรรม**

**ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม**

ยาเม็ดความแรง 12.5 มก. เป็นเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาว รูปกลม นูนเล็กน้อยทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีตัวอักษร 'GS MZ1' และ '12.5'

ยาเม็ดความแรง 25 มก. เป็นเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาว รูปกลม นูนเล็กน้อยทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีตัวอักษร 'GS NX3' และ '25'

ยาเม็ดความแรง 50 มก. เป็นเม็ดเคลือบฟิล์มสีน้ำตาล รูปกลม นูนเล็กน้อยทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีตัวอักษร 'GS UFU' และ '50'

ความแรงและรูปแบบของยาอาจแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

**สารออกฤทธิ์**

ในยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 1 เม็ดประกอบด้วย eltrombopag olamine เทียบเท่ากับ eltrombopag 12.5 มก., 25 มก. หรือ 50 มก. ในรูปกรดอิสระ

**ส่วนประกอบ**

**ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม**

แกนเม็ดยา

Magnesium stearate, Mannitol, Microcrystalline cellulose, Povidone, Sodium starch glycolate

สารเคลือบเม็ดยา

ยาเม็ดความแรง 12.5 มก.: Hypromellose, Macrogol (polyethylene glycol), Titanium dioxide (E171), Polysorbate 80

ยาเม็ดความแรง 25 มก.: Hypromellose, Macrogol (polyethylene glycol), Titanium dioxide (E171), Polysorbate 80

ยาเม็ดความแรง 50 มก.: Hypromellose, Macrogol (polyethylene glycol), Titanium dioxide (E171), Iron oxide red (E172), Iron oxide yellow (E172)

สูตรยาอาจแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

## ข้อบ่งใช้

Revolade มีข้อบ่งใช้ดังนี้

- ใช้รักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุ 1 ปีขึ้นไปที่เป็นโรค immune thrombocytopenia (ITP) ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัย ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากลุ่ม steroid และเกล็ดเลือดยังต่ำกว่า 30,000/มม<sup>3</sup> รวมทั้งมีเลือดออกผิดปกติอยู่
- ใช้รักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (HCV) ชนิดเรื้อรังเพื่อทำให้:
  - สามารถเริ่มต้นให้การรักษาที่ประกอบด้วย interferon
  - การรักษาที่ประกอบด้วย interferon ได้ผลดีที่สุด
- ใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานด้วยยากดภูมิคุ้มกันเป็นการรักษาทางเลือกแรกในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุ 2 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง (first-line SAA)
- ใช้รักษาภาวะเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (refractory SAA)

## ขนาดยาและการใช้ยา

การรักษาด้วย Revolade ควรอยู่ภายใต้การควบคุมดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านโลหิตวิทยาเท่านั้น

### ขนาดยา

ขนาดยา Revolade ต้องปรับให้เข้ากับผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ขึ้นกับจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วย

### ประชากรกลุ่มเป้าหมายทั่วไป

#### Immune thrombocytopenia

ควรใช้ขนาดยา Revolade ต่ำสุดที่ทำให้เพิ่มและคงจำนวนเกล็ดเลือดให้  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร การปรับขนาดยาขึ้นอยู่กับคำตอบสนองของจำนวนเกล็ดเลือด ไม่ควรใช้ Revolade เพื่อทำให้จำนวนเกล็ดเลือดเป็นปกติ ในการศึกษาทางคลินิกโดยทั่วไปจำนวนเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์หลังจากเริ่มให้ Revolade และจะลดลงภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากหยุดยา

### ขนาดยาเริ่มต้น

#### ผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปี

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับ Revolade คือ 50 มก. วันละครั้ง

สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปีที่เป็น ITP และมีเชื้อสายทางเอเชีย (เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี หรือไทย) ควรเริ่มต้นให้ Revolade ด้วยขนาดยา 25 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ เกณฑ์วิทยาคลินิก และหัวข้อ ประชากรกลุ่มพิเศษ)

## ผู้ป่วยเด็กอายุ 1 ถึง 5 ปี

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับ Revolade คือ 25 มก. วันละครั้ง

สำหรับเด็กอายุ 1 ถึง 5 ปีที่เป็น ITP และมีเชื้อสายทางเอเชีย (เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี หรือไทย) ควรเริ่มต้นให้ Revolade ด้วยขนาดยา 25 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก และหัวข้อ ประชากรกลุ่มพิเศษ)

### การติดตามและการปรับขนาดยา

## ผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุ 1 ถึง 17 ปี

หลังจากเริ่มให้ Revolade ควรปรับขนาดยาเพื่อเพิ่มและคงจำนวนเกล็ดเลือดให้  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร ตามความจำเป็นเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออก ไม่ควรให้ยาเกิน 75 มก. ต่อวัน

ควรทำการตรวจโลหิตวิทยาทางคลินิกและทดสอบการทำงานของตับเป็นประจำตลอดช่วงเวลาที่ให้การรักษาด้วย Revolade และควรปรับขนาดยา Revolade ตามจำนวนเกล็ดเลือดดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 ในระหว่างการรักษาด้วย Revolade ควรประเมินจำนวนเม็ดเลือดทุกชนิด (CBCs) รวมทั้งจำนวนเกล็ดเลือดและ peripheral blood smears ทุกสัปดาห์จนกระทั่งจำนวนเกล็ดเลือดคงที่ ( $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร นานอย่างน้อย 4 สัปดาห์) หลังจากนั้นควรตรวจวัด CBCs รวมทั้งจำนวนเกล็ดเลือดและ peripheral blood smears ทุกเดือน

### ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา Revolade ในผู้ป่วย ITP

จำนวนเกล็ดเลือด	การปรับขนาดยาหรือการตอบสนอง
<50,000/ไมโครลิตร หลังจากการรักษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์	เพิ่มขนาดยาต่อวัน ครั้งละ 25 มก. จนถึงขนาดยาสูงสุด 75 มก./วัน <sup>#</sup>
$\geq 200,000$ /ไมโครลิตร ถึง $\leq 400,000$ /ไมโครลิตร	ลดขนาดยาต่อวัน ครั้งละ 25 มก. ควรรอ 2 สัปดาห์เพื่อประเมินผลจากการลดขนาดยา และทุกครั้งที่มีอาการปรับขนาดยาครั้งต่อไป*
>400,000/ไมโครลิตร	หยุดใช้ Revolade เพิ่มความถี่ในการตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดเป็นสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เมื่อจำนวนเกล็ดเลือด <150,000/ไมโครลิตร เริ่มให้การรักษาอีกครั้งด้วยขนาดยาต่อวันที่ต่ำลง*

# - สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Revolade ขนาด 25 มก. วันละครั้ง วันเว้นวัน เพิ่มขนาดยาเป็น 25 มก. วันละครั้ง

\* - สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Revolade ขนาด 25 มก. วันละครั้ง ควรพิจารณาให้ยาขนาด 12.5 มก. วันละครั้ง หรือขนาด 25 มก. วันละครั้ง วันเว้นวัน

การปรับขนาดยามาตรฐาน ไม่ว่าจะลดหรือเพิ่ม ควรเป็น 25 มก. วันละครั้ง อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง การให้ยาเม็ดที่มีขนาดต่างกันในวันต่างๆ หรือการให้ยาในความถี่ที่ลดลงอาจจำเป็น

หลังจากปรับขนาดยา Revolade ทุกครั้ง ควรตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดอย่างน้อยทุกสัปดาห์เป็นเวลา 2 ถึง 3 สัปดาห์ ควรรอดูผลการตอบสนองของเกล็ดเลือดผู้ป่วยต่อการปรับขนาดยาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยาครั้งต่อไป ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง (เช่น การทำงานของตับบกพร่อง) ควรรอเป็นเวลา 3 สัปดาห์ก่อนที่จะเพิ่มขนาดยา (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา ประชากรกลุ่มพิเศษ หัวข้อผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง)

## **การหยุดยา**

### **ผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุ 1 ถึง 17 ปี**

ควรหยุดการรักษาด้วย Revolade หากจำนวนเกล็ดเลือดไม่เพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่เพียงพอที่จะหลีกเลี่ยงการเกิดเลือดออกที่สำคัญทางคลินิกหลังจากการรักษาที่ขนาด 75 มก. วันละครั้ง นาน 4 สัปดาห์

### **ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบซี (HCV) ชนิดเรื้อรัง**

เมื่อให้ Revolade ร่วมกับยาต้านไวรัส ควรดูเอกสารกำกับยาฉบับสมบูรณ์ของยาต้านไวรัสที่ใช้ร่วมกันแต่ละตัวเพื่อทราบรายละเอียดของการบริหารยาที่ครบถ้วน

ควรใช้ขนาดยา Revolade ต่ำสุดที่ทำให้เพิ่มและคงจำนวนเกล็ดเลือดที่จำเป็นต่อการเริ่มต้นและทำให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้ผลดีที่สุด การปรับขนาดยาขึ้นกับการตอบสนองของจำนวนเกล็ดเลือดไม่ควรใช้ Revolade เพื่อที่จะทำให้จำนวนเกล็ดเลือดเป็นปกติ ในการศึกษาทางคลินิก โดยทั่วไปจำนวนเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นภายใน 1 สัปดาห์ หลังจากเริ่มใช้ Revolade

## **ขนาดยาเริ่มต้น**

### **ผู้ใหญ่**

ควรเริ่มให้ Revolade ที่ขนาดยา 25 มก. วันละครั้ง

สำหรับผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังและมีเชื้อสายทางเอเชีย (เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี หรือไทย) ควรเริ่มต้นให้ Revolade ในขนาด 25 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ เกษขวิทยาคลินิก และหัวข้อ ประชากรกลุ่มพิเศษ)

## **การติดตามและการปรับขนาดยา**

ควรปรับขนาดยา Revolade เพิ่มขึ้นครั้งละ 25 มก. ทุก 2 สัปดาห์ ตามความจำเป็นเพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดให้ถึงระดับเป้าหมายที่ต้องการเพื่อเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (โปรดดูตารางที่ 2) ควรตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดทุกสัปดาห์ก่อนเริ่มต้นให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสควรปรับขนาดยา Revolade ตามความจำเป็นเพื่อหลีกเลี่ยงการลดขนาดยา peginterferon ควรตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดทุกสัปดาห์ในระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจนกระทั่งจำนวนเกล็ดเลือดไม่เปลี่ยนแปลง หลังจากนั้นควรตรวจวัด CBCs รวมทั้งจำนวนเกล็ดเลือดและ peripheral blood smears ทุกเดือน

ไม่ควรให้ Revolade เกินขนาด 100 มก. ต่อวัน

สำหรับคำแนะนำเกี่ยวกับขนาดยาอย่างเฉพาะเจาะจงสำหรับ peginterferon alfa หรือ ribavirin ควรดูเอกสารกำกับยาของยาแต่ละตัว

## ตารางที่ 2 การปรับขนาดยาของ Revolade ในผู้ป่วย HCV ในระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

จำนวนเกล็ดเลือด	การปรับขนาดยาทุก 2 สัปดาห์
<50,000/ไมโครลิตร	เพิ่มขนาดยาต่อวัน ครั้งละ 25 มก. จนถึงขนาดยาสูงสุด 100 มก.
≥50,000/ไมโครลิตร ถึง ≤200,000/ไมโครลิตร	ให้ยา Revolade ในขนาดยาค่ำสุดเพื่อหลีกเลี่ยงการลดขนาดยา peginterferon
>200,000/ไมโครลิตร ถึง ≤400,000/ไมโครลิตร	ลดขนาดยาต่อวัน ครั้งละ 25 มก. ควรรอ 2 สัปดาห์เพื่อประเมินผลจากการลดขนาดยาหากจำเป็น จำนวนเกล็ดเลือดอาจลดลงจากการเริ่มให้ยาต้านไวรัส ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการลดขนาดยา Revolade ในทันที
>400,000/ไมโครลิตร	หยุดใช้ Revolade และเพิ่มความถี่ในการตรวจจำนวนเกล็ดเลือดเป็นสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เมื่อจำนวนเกล็ดเลือด ≤150,000/ไมโครลิตร ให้เริ่มการรักษาอีกครั้งด้วยขนาดยาต่อวันที่ลดลง 25 มก. สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Revolade ขนาด 25 มก. ให้ลดขนาดยาเป็น 12.5 มก. วันละครั้ง

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Revolade ขนาด 25 มก. วันละครั้ง ควรพิจารณาให้ยาขนาด 12.5 มก. วันละครั้ง หรือขนาด 25 มก. วันละครั้ง วันเว้นวัน

### การหยุดยา

ในผู้ป่วย HCV genotype 1/4/6 ควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วย Revolade ในผู้ป่วยที่ไม่เห็นผลการตอบสนองทางไวรัสวิทยาในสัปดาห์ที่ 12 โดยไม่ขึ้นกับการตัดสินใจที่จะให้การรักษาด้วย interferon ต่อไป ควรหยุดการรักษาด้วย Revolade หากยังตรวจพบ HCV-RNA คงอยู่หลังจาก 24 สัปดาห์ ของการรักษา

ควรหยุดการรักษาด้วย Revolade เมื่อหยุดยาต้านไวรัส การตอบสนองของจำนวนเกล็ดเลือดที่มากเกินไปตามที่แสดงในตารางที่ 2 หรือค่าการทดสอบความผิดปกติของตับที่สำคัญอาจทำให้จำเป็นต้องหยุดใช้ Revolade (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

### โรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง ที่ใช้เป็นการรักษาทางเลือกแรก (first-line SAA)

ควรเริ่มให้ Revolade ควบคู่ไปกับการรักษามาตรฐานด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ไม่ควรให้ยาเกินขนาดยาเริ่มต้น

#### ขนาดยาเริ่มต้น

#### ผู้ป่วยผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุ 12 ถึง 17 ปี

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับ Revolade คือ 150 มก. วันละครั้ง นาน 6 เดือน

สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่เป็น SAA และมีเชื้อสายทางเอเชีย (เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี หรือไทย) ควรเริ่มต้นให้ Revolade ในขนาด 75 มก. วันละครั้ง นาน 6 เดือน

#### ผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 11 ปี

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับ Revolade คือ 75 มก. วันละครั้ง นาน 6 เดือน

สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 11 ปีที่เป็น SAA และมีเชื้อสายทางเอเชีย (เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี หรือไทย) ควรเริ่มต้นให้ Revolade ในขนาด 37.5 มก. วันละครั้ง นาน 6 เดือน

#### ผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 5 ปี

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับ Revolade คือ 2.5 มก./กก. วันละครั้ง นาน 6 เดือน

สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 5 ปีที่เป็น SAA และมีเชื้อสายทางเอเชีย (เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี หรือไทย) ควรเริ่มต้นให้ Revolade ในขนาด 1.25 มก./กก. วันละครั้ง นาน 6 เดือน

### ตารางที่ 3 ขนาดยากดภูมิคุ้มกันที่ให้ร่วมกับ Revolade ในการศึกษาทางคลินิก (first-line SAA pivotal study) (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก)

ยา	ขนาดยาที่ให้ในการศึกษาทางคลินิก (pivotal study)
Horse antithymocyte globulin (h-ATG)	40 มก./กก./วัน คิดจากน้ำหนักตัวที่ชั่งได้จริง ให้ยาทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1 ถึง 4 ของเวลาในการรักษานาน 6 เดือน
Cyclosporine *	ผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป: 3 มก./กก. คิดจากน้ำหนักตัวที่ชั่งได้จริง ให้ยาโดยการรับประทานทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาโดยรวมต่อวันคือ 6 มก./กก./วัน) เป็นเวลา 6 เดือน โดยเริ่มยาในวันที่ 1

ยา	ขนาดยาที่ให้ในการศึกษาทางคลินิก (pivotal study)
(ขนาดยาสำหรับ 6 เดือน ตั้งแต่ วันที่ 1 ถึงเดือนที่ 6 ให้ปรับจนได้ ระดับยาต่ำสุดในช่วง 200 และ 400 ไมโครกรัม/ลิตร)	<p>ผู้ป่วยอายุ &gt;20 ปี ที่มีดัชนีมวลกาย &gt;35 หรือผู้ป่วยอายุ 12 ถึง 20 ปี ที่มีดัชนีมวลกาย &gt;95<sup>th</sup> percentile:</p> <p>3 มก./กก. คัดจากน้ำหนักตัวที่ได้จากการปรับ<sup>#</sup> ให้ยาโดยการรับประทานทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาโดยรวมต่อวันคือ 6 มก./กก./วัน) เป็นเวลา 6 เดือน โดยเริ่มยาในวันที่ 1</p> <p>ผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 11 ปี:</p> <p>6 มก./กก. คัดจากน้ำหนักตัวที่ชั่งได้จริง ให้ยาโดยการรับประทานทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาโดยรวมต่อวันคือ 12 มก./กก./วัน) เป็นเวลา 6 เดือน โดยเริ่มยาในวันที่ 1</p> <p>ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย &gt; 95<sup>th</sup> percentile:</p> <p>6 มก./กก. คัดจากน้ำหนักตัวที่ได้จากการปรับ<sup>#</sup> ให้ยาโดยการรับประทานทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาโดยรวมต่อวันคือ 12 มก./กก./วัน) เป็นเวลา 6 เดือน โดยเริ่มยาในวันที่ 1</p>
Cyclosporine (ขนาดยาปรับระดับประคอง จาก เดือนที่ 6 ถึงเดือนที่ 24)	สำหรับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่ 6 เดือน: 2 มก./กก./วัน ให้ยาโดยการรับประทานในขนาดคงที่เป็นเวลาเพิ่มเติมอีก 18 เดือน
<p>* อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา cyclosporine เพื่อให้ได้ระดับยาต่ำสุดตามที่แนะนำในตาราง เมื่อให้ cyclosporine ร่วมกับการรักษาอื่นๆ; โปรดดูเอกสารกำกับยาของ cyclosporine</p> <p><sup>#</sup> คำนวณจากจุดกึ่งกลางระหว่างน้ำหนักตัวอุดมคติและน้ำหนักตัวที่ชั่งได้จริง</p>	

### การติดตามและการปรับขนาดยา eltrombopag

ควรทำการตรวจโลหิตวิทยาทางคลินิกและทดสอบการทำงานของตับเป็นประจำตลอดช่วงเวลาที่ใช้การรักษาด้วย Revolade

ควรปรับขนาดยา Revolade ตามจำนวนเกล็ดเลือดตามที่แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 5 สรุปคำแนะนำสำหรับการหยุดยาชั่วคราว การลดขนาดยา หรือการหยุดใช้ Revolade เพื่อจัดการกับความผิดปกติในการทำงานของตับและภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis/embolism)

**ตารางที่ 4 การปรับขนาดยา Revolade ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ใช้เป็นการรักษาทางเลือกแรก (first-line SAA)**

จำนวนเกล็ดเลือด	การปรับขนาดยาหรือการตอบสนอง
>200,000/ไมโครลิตร ถึง ≤400,000/ไมโครลิตร	ลดขนาดยาต่อวัน ครั้งละ 25 มก. ทุก 2 สัปดาห์จนถึงขนาดยาต่ำที่สุดที่สามารถคงจำนวนเกล็ดเลือดให้ ≥50,000/ไมโครลิตร ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี ลดขนาดยาครั้งละ 12.5 มก.*
>400,000/ไมโครลิตร	หยุดใช้ Revolade เป็นเวลา 1 สัปดาห์ เมื่อจำนวนเกล็ดเลือด <200,000/ไมโครลิตร ให้เริ่มการรักษาอีกครั้งด้วยขนาดยาต่อวันที่ลดลง 25 มก. (หรือ 12.5 มก. ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี)*
* สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Revolade ขนาด 25 มก. วันละครั้ง ควรพิจารณาขนาดยาที่ 12.5 มก. วันละครั้ง หรือขนาด 25 มก. วันละครั้ง วันเว้นวัน	

**ตารางที่ 5 การปรับขนาดยาที่แนะนำเมื่อการทำงานของตับผิดปกติและเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis/embolism) ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ใช้เป็นการรักษาทางเลือกแรก (first-line SAA)**

เหตุการณ์	คำแนะนำ
การทำงานของตับผิดปกติ	<p>ค่า ALT เพิ่มขึ้น &gt;6 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN):</p> <p>หยุดใช้ Revolade</p> <p>เมื่อค่า ALT &lt;5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) ให้เริ่มใช้ยา Revolade อีกครั้งด้วยขนาดยาเท่าเดิม</p> <p>ค่า ALT เพิ่มขึ้น &gt;6 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) หลังจากเริ่มใช้ Revolade อีกครั้ง (และไม่ได้เกิดเนื่องจากปัจจัยกระตุ้นอื่นๆ เช่น การแพ้เซรัม (serum sickness), ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) หรือ การใช้ยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azole):</p> <p>ควรตรวจค่า ALT อย่างน้อยทุก 3 ถึง 4 วัน</p> <p>หากค่า ALT ยังคง &gt;6 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) ในการทดสอบเลือดซ้ำ:</p> <p>หยุดใช้ Revolade</p>

เหตุการณ์	คำแนะนำ
	<p>เมื่อค่า ALT &lt;5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) ให้เริ่มใช้ยา Revolade อีกครั้งด้วยขนาดยาต่อวันที่ลดลง 25 มก. เมื่อเทียบกับขนาดยาก่อนหน้า</p> <p>หากค่า ALT กลับมา &gt;6 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) หลังจากลดขนาดยาแล้ว:</p> <p>ลดขนาดยา Revolade ต่อวันครั้งละ 25 มก. จนค่า ALT &lt;5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN)</p> <p>ไม่มีข้อมูลการปรับขนาดยาเนื่องจากตับทำงานผิดปกติในผู้ป่วยเด็ก ควรพิจารณาปรับขนาดยาเป็นสัดส่วนกับการปรับขนาดยาในผู้ใหญ่ (เช่น 12.5 มก.) โดยการตัดสินใจทางคลินิก</p>
<p>ภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis/embolism)</p>	<p>เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis) การอุดตันของหลอดเลือดในปอด (pulmonary embolism) ภาวะขาดเลือดเฉพาะที่ ซึ่งอาจเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด (TIA) หรือภาวะสมองขาดเลือด (stroke) กล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด (myocardial infarction) ณ เวลาใดก็ตามขณะที่ได้รับ Revolade:</p> <p>หยุดใช้ Revolade แต่ยังคงให้ h-ATG และ cyclosporine หากจำนวนเกล็ดเลือด &gt;50,000/ไมโครลิตร ณ เวลาที่เกิดภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด ควรให้การรักษากับ enoxaparin หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ ที่เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก จนกระทั่งจำนวนเกล็ดเลือดลดลง &lt;20,000/ไมโครลิตร หรือจนกว่าสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 3 ถึง 6 เดือน</p>

### การหยุดยา

ระยะเวลาในการรักษาด้วย Revolade คือ 6 เดือน

การตอบสนองที่ทำให้จำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นมากเกินไป (ตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 4) หรือการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 5) อาจจำเป็นต้องหยุดยา Revolade

## โรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (refractory SAA)

### ขนาดยาเริ่มต้น

#### ผู้ใหญ่

ควรเริ่มให้ Revolade ที่ขนาดยา 50 มก. วันละครั้ง

สำหรับผู้ป่วย SAA ที่มีเชื้อสายทางเอเชีย (เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี หรือไทย) ควรเริ่มต้นให้ Revolade ในขนาด 25 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก, ประชากรกลุ่มพิเศษ)

### การติดตามและการปรับขนาดยา

การตอบสนองทางโลหิตวิทยาต้องการการปรับขนาดยาโดยทั่วไปจนถึง 150 มก. และอาจนานถึง 16 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ Revolade (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ควรปรับเพิ่มขนาดยาของ Revolade 25 มก. ทุก 2 สัปดาห์ตามความจำเป็นเพื่อให้ได้จำนวนเกล็ดเลือด  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร ไม่ควรให้ยา Revolade เกิน 150 มก. ต่อวัน ควรทำการตรวจโลหิตวิทยาทางคลินิกและทดสอบการทำงานของตับเป็นประจำตลอดช่วงเวลาที่ให้การรักษาด้วย Revolade และควรปรับขนาดยาของ Revolade ตามจำนวนเกล็ดเลือดตามที่แสดงในตารางที่ 6

### ตารางที่ 6 การปรับขนาดยา Revolade ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (refractory SAA)

จำนวนเกล็ดเลือด	การปรับขนาดยาหรือการตอบสนอง
<50,000/ไมโครลิตร หลังจากการรักษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์	เพิ่มขนาดยาต่อวัน ครั้งละ 25 มก. จนถึงขนาดยาสูงสุด 150 มก./วัน
$\geq 100,000$ /ไมโครลิตร ถึง $\leq 200,000$ /ไมโครลิตร ณ เวลาใดๆ ของการรักษา	ลดขนาดยาต่อวัน ครั้งละ 50 มก. ควรรอ 2 สัปดาห์เพื่อประเมินผลจากการลดขนาดยา และทุกครั้งที่อาจมีการปรับขนาดยาครั้งต่อไป
>200,000/ไมโครลิตร	หยุด Revolade เป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ เมื่อจำนวนเกล็ดเลือด <150,000/ไมโครลิตร ให้เริ่มการรักษาอีกครั้งด้วยขนาดยาต่อวันที่ลดลง 50 มก.
>200,000/ไมโครลิตร หลังจาก 2 สัปดาห์ของการรักษา ในขนาดยาต่ำสุดของ eltrombopag	หยุด Revolade ให้เริ่มการรักษาอีกครั้งด้วยขนาดยา 25 มก. หรือขนาดยาที่ลดลงขั้นถัดไป เมื่อจำนวนเกล็ดเลือด <50,000/ไมโครลิตร

### **การลดขนาดยาสำหรับตัวตอบสนอง 3 ตัว (เซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์เม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือด)**

เมื่อจำนวนเกล็ดเลือด  $>50,000$ /ไมโครลิตร ค่าฮีโมโกลบิน  $>10$  ก./เดซิลิตร โดยไม่มีการถ่ายเม็ดเลือดแดง และค่า absolute neutrophil count (ANC)  $>1 \times 10^9$ /ลิตร เป็นเวลานานมากกว่า 8 สัปดาห์ ควรลดขนาดยาของ Revolade ลง 50% หากจำนวนยังคงที่หลังจาก 8 สัปดาห์ ในขนาดยาที่ลดลง ควรหยุด Revolade และตรวจจำนวนเม็ดเลือด หากจำนวนเกล็ดเลือดลดลงเหลือ  $<30,000$ /ไมโครลิตร ฮีโมโกลบิน  $<9$  ก./เดซิลิตร หรือ ANC  $<0.5 \times 10^9$ /ลิตร อาจเริ่มให้ Revolade อีกครั้งในขนาดยาครั้งก่อนหน้า

### **การหยุดยา**

หากไม่เกิดการตอบสนองทางโลหิตวิทยาขึ้นหลังจาก 16 สัปดาห์ของการรักษาด้วย Revolade ควรหยุดการรักษา ควรพิจารณาหยุดการรักษาหากพบความผิดปกติใหม่ๆ ทางโครโมโซม (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) การตอบสนองของจำนวนเกล็ดเลือดที่มากเกินไป (ตามที่แสดงในตารางที่ 6) หรือความผิดปกติต่างๆ ที่สำคัญในการทดสอบการทำงานของตับจำเป็นต้องหยุดใช้ Revolade (ดูหัวข้อ ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

### **ประชากรกลุ่มพิเศษ (ทุกข้อบ่งใช้)**

#### **ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากประสิทธิภาพทางคลินิกมีอยู่จำกัด ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องควรใช้ Revolade ด้วยความระมัดระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ เกสซ์วิทยาคคลินิก และหัวข้อ ประชากรกลุ่มพิเศษ)

#### **ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง**

ผู้ป่วย ITP ที่เป็นโรคตับแข็ง (การทำงานของตับบกพร่อง Child-Pugh score  $\geq 5$ ) ควรใช้ความระมัดระวังและติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อให้ Revolade (ดูหัวข้อ ค่าเตือนและข้อควรระวัง หัวข้อ เกสซ์วิทยาคคลินิก และหัวข้อ ประชากรกลุ่มพิเศษ)

หากจำเป็นต้องใช้ Revolade สำหรับผู้ป่วย ITP ที่การทำงานของตับบกพร่อง ขนาดยาเริ่มต้นต้องเป็น 25 มก. วันละครั้ง หลังจากเริ่มต้นให้ Revolade ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องควรรอ 3 สัปดาห์ก่อนที่จะเพิ่มขนาดยา

ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังซึ่งมีการทำงานของตับบกพร่อง และผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันซึ่งมีการทำงานของตับบกพร่องควรเริ่มต้นให้ Revolade ที่ขนาดยา 25 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ เกสซ์วิทยาคคลินิก และหัวข้อ ประชากรกลุ่มพิเศษ)

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน ผู้ป่วยที่มีค่า AST/ALT ที่ baseline >5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) ไม่เหมาะสมในการเข้าร่วมการศึกษา ขนาดยาเริ่มต้นของ Revolade ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องที่ได้รับยาเป็นการรักษาทางเลือกแรกขึ้นอยู่กับการตัดสินใจทางคลินิก ความทนต่อยา และการติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด

### **ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)**

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Revolade ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีที่เป็น ITP ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรัง ผู้ป่วย SAA ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน และผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีที่เป็น SAA และไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ และการศึกษาทางคลินิก)

### **ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)**

มีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการใช้ Revolade ในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป ในการศึกษาทางคลินิกของ Revolade โดยรวมแล้วไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในด้านความปลอดภัยของ Revolade ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า รายงานประสพการณ์ทางคลินิกอื่นก็ไม่พบความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่อายุน้อย อย่างไรก็ตาม ควรคำนึงว่าในผู้ที่อายุมากบางรายอาจมีความไวต่อยามากขึ้น (ดูหัวข้อ เภสัชวิทยาคลินิก, ประชากรกลุ่มพิเศษ)

### **วิธีการใช้ยา**

ควรให้ Revolade อย่างน้อย 2 ชม. ก่อน หรือ 4 ชม. หลังการให้ผลิตภัณฑ์อื่น เช่น ยาลดกรด ผลิตภัณฑ์ประเภทนม หรือผลิตภัณฑ์เสริมเกลือแร่ที่ประกอบด้วย polyvalent cations (เช่น อลูมิเนียม แคลเซียม เหล็ก แมกนีเซียม ซีลีเนียม และสังกะสี) (ดูหัวข้อ ปฏิกิริยาระหว่างกัน, ปฏิกิริยากับอาหาร/เครื่องดื่ม)

อาจให้ Revolade พร้อมอาหารที่ประกอบด้วยแคลเซียมเล็กน้อย (<50 มก.) หรือดีกว่าหากไม่มีแคลเซียมอยู่เลย (ดูหัวข้อ ปฏิกิริยาระหว่างกัน, ปฏิกิริยากับอาหาร/เครื่องดื่ม)

### **ข้อห้ามใช้**

ห้ามใช้ยา Revolade ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกินต่อ eltrombopag และ/หรือส่วนประกอบใดๆ ของยา

## คำเตือนและข้อควรระวัง

ในผู้ป่วย HCV ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และเป็นโรคตับเรื้อรังระยะลุกลาม โดยมีระดับ albumin  $\leq 3.5$  กรัม/เดซิลิตร หรือมีค่าตาม model for end stage liver disease (MELD)  $\geq 10$  เมื่อได้รับการรักษาด้วย eltrombopag ร่วมกับ interferon จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากขึ้น นอกจากนี้ประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาในด้านการตอบสนองทางไวรัสวิทยาที่คงอยู่นาน (SVR) เมื่อเทียบกับยาหลอกมีไม่มากในผู้ป่วยเหล่านี้ (โดยเฉพาะผู้ที่มี albumin ที่ baseline  $\leq 3.5$  กรัม/เดซิลิตร) เมื่อเทียบกับกลุ่มทั้งหมด การรักษาด้วย eltrombopag ในผู้ป่วยเหล่านี้ควรเริ่มโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการรักษา HCV ระยะลุกลามเท่านั้น และเพื่อลดความเสี่ยงจากการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือการต้องหยุดยาด้านไวรัสเท่านั้น หากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกที่ต้องได้รับการรักษา ต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ยังไม่มีข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Revolade สำหรับการใช้ในสภาวะอื่นที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ รวมทั้งจำนวนเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการใช้เคมีบำบัด และ myelodysplastic syndrome (MDS)

### ความเป็นพิษต่อตับ:

Revolade สามารถก่อให้เกิดความผิดปกติของผลตรวจตับและน้ำดี ความเป็นพิษต่อตับอย่างรุนแรง และอาจทำให้เสียชีวิตจากการบาดเจ็บของตับ

### ข้อมูลทางคลินิก

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก (อายุ 1 ถึง 17 ปี) ที่เป็น ITP พบว่าผู้ที่ได้รับ Revolade มี alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) เพิ่มขึ้น และ indirect bilirubin ในซีรัมเพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

ผลเหล่านี้ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง (ระดับ 1-2) สามารถกลับเป็นปกติได้ และไม่มีอาการที่มีนัยสำคัญทางคลินิกซึ่งบ่งชี้ว่าการทำงานของตับบกพร่อง จากสองการศึกษาแบบควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ใหญ่ที่เป็น ITP พบอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มของ ALT 5.7% และ 4.0% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Revolade และยาหลอกตามลำดับ ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอก 2 การศึกษาในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 1 ถึง 17 ปี) ที่เป็น ITP มีรายงานค่า ALT  $\geq 3$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) 4.7% และ 0% ในกลุ่มที่ได้รับ Revolade และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ

ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม 2 การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับ HCV มีรายงานค่า ALT หรือ AST  $\geq 3$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) 34% และ 38% ในกลุ่มที่ได้รับ Revolade และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ การให้ยา Revolade ร่วมกับ peginterferon/ribavirin สัมพันธ์กับภาวะ indirect bilirubin ในเลือดสูง โดยรวมแล้วมีรายงานพบค่า bilirubin ทั้งหมด  $\geq 1.5$  เท่าของ

ค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) 76% และ 50% ในกลุ่มที่ได้รับ Revolade และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ

ในการศึกษาทางคลินิกแบบเปิดฉลาก มีกลุ่มเดียว ในผู้ป่วย SAA ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน ที่ได้รับ Revolade ควบคู่กับ h-ATG และ cyclosporine มีรายงานค่า ALT หรือ AST >3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) และค่า bilirubin ทั้งหมด >1.5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) ในผู้ป่วย 43.5% (40/92) ค่าที่เพิ่มขึ้นไม่มีผลทำให้หยุดยา

ในการศึกษาทางคลินิกแบบกลุ่มเดียว โดยให้ยาเพียงตัวเดียวในผู้ป่วย SAA ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน มีการรายงานค่า concurrent ALT หรือ AST >3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) ร่วมกับค่า total (indirect) bilirubin >1.5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN) ในผู้ป่วย 5% และค่า total bilirubin >1.5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติในผู้ป่วย 14%

### การปรับขนาดยา

ในผู้ป่วยที่เป็น ITP, HCV และ SAA ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ควรตรวจวัด ALT, AST และ bilirubin ในซีรัมก่อนเริ่มให้ Revolade ตรวจทุก 2 สัปดาห์ระหว่างการปรับขนาดยา และตรวจทุกเดือนหลังจากให้ยาในขนาดที่คงที่แล้ว eltrombopag ยับยั้ง UGT1A1 และ OATP1B1 ซึ่งอาจทำให้ค่า indirect bilirubin ในเลือดสูงขึ้น หากค่า bilirubin เพิ่มขึ้นควรทำ fractionation ควรประเมินค่าผิดปกติของผลตรวจด้วย การทดสอบซ้ำภายใน 3 ถึง 5 วัน หากความผิดปกติได้รับการยืนยัน ควรติดตามค่าผิดปกติของตับในซีรัมจนกระทั่งความผิดปกติหายไป มีค่าคงที่หรือกลับสู่ระดับ baseline ควรหยุดให้ Revolade หากระดับ ALT เพิ่มขึ้น ( $\geq 3$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ [ULN]) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ หรือ  $\geq 3$  เท่าของ baseline (หรือ >5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ULN), ใช้ค่าที่ต่ำกว่า) ในผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminases และที่มี

- ระดับ ALT มีการเพิ่มขึ้นต่อไปอีก หรือ
- คงอยู่ตั้งแต่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป หรือ
- มีการเพิ่มขึ้นของ direct bilirubin หรือ
- มีอาการทางคลินิกจากการที่ตับถูกทำลาย หรือมีหลักฐานว่าเกิด decompensation ของตับ

ในผู้ป่วย SAA ที่ได้รับยาเป็นการรักษาทางเลือกแรก ควรตรวจวัดค่า ALT, AST และ bilirubin ก่อนเริ่มใช้ Revolade หากระดับ ALT เพิ่มขึ้นในระหว่างการรักษา ควรจัดการตามคำแนะนำที่แสดงไว้ในตารางที่ 5

ควรระมัดระวังเมื่อให้ Revolade ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ในผู้ป่วย ITP และ SAA ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ควรเริ่มต้นใช้ Revolade ในขนาดต่ำกว่าหากผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา, ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง)

#### การบาดเจ็บของตับขั้นรุนแรง:

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยเกิดการบาดเจ็บของตับขั้นรุนแรง การเพิ่มขึ้นของค่าทางห้องปฏิบัติการของตับดีขึ้นหรือกลับมาเป็นปกติเมื่อหยุดยาชั่วคราวหรือหยุดใช้ Revolade ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดการบาดเจ็บของตับขั้นรุนแรงจากการใช้ Revolade ในผู้ป่วย SAA ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อนหรือมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับยาในข้อบ่งใช้นี้มีจำนวนจำกัด และเนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการรักษา SAA เป็นขนาดยาสูงสุด (150 มก./วัน) และลักษณะของปฏิกิริยาของยานี้ จึงคาดว่าอาจจะพบการบาดเจ็บของตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

#### Hepatic decompensation (ใช้ร่วมกับ interferon):

ผู้ป่วย HCV ชนิดเรื้อรังที่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วยอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิด decompensation ของตับซึ่งบางครั้งทำให้เสียชีวิตเมื่อได้รับการรักษาด้วย alpha interferon ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม 2 การศึกษา ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับ HCV พบว่ามีรายงานการเกิด decompensation ของตับในกลุ่มที่ได้รับ Revolade (13%) บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (7%) ผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ต่ำ (<3.5 กรัม/เดซิลิตร) หรือมีค่า Model for End-Stage Liver Disease (MELD) ที่ baseline  $\geq 10$  มีความเสี่ยงที่จะเกิด decompensation ของตับมากกว่า ผู้ป่วยที่มีลักษณะเหล่านี้ควรได้รับการติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิด decompensation ของตับอย่างใกล้ชิด ควรดูเอกสารกำกับยาของ interferon เพื่อเป็นแนวทางในการหยุดยา ควรหยุดใช้ Revolade หากต้องหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจากการเกิด decompensation ของตับ

#### อาการแทรกแซงของหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (thrombotic/thromboembolic complications):

จำนวนเกล็ดเลือดที่มากกว่าระดับปกติบ่งบอกในทางทฤษฎีว่าอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการแทรกแซงของหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด จากการศึกษาทางคลินิกของยา Revolade ใน ITP พบการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดแม้ว่าจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ในระดับต่ำและปกติ

ควรระมัดระวังเมื่อให้ Revolade ในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (เช่น Factor V Leiden, ความบกพร่องของ ATIII, antiphospholipid syndrome) ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดอย่างใกล้ชิดและพิจารณาลดขนาดยา หรือหยุดการรักษาด้วยยา Revolade หากจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าระดับที่ต้องการ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา)

จากหลายการศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็น ITP พบการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (TEEs) 21 เหตุการณ์ ในผู้ป่วย 17 รายจาก 446 ราย (3.8%) ภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดได้แก่ ภาวะหลอดเลือดอุดตัน

ค้นพบทั้งการอุดตันของหลอดเลือดในปอด (pulmonary embolism) หลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis) ภาวะขาดเลือดเฉพาะที่ชั่วขณะจากการอุดตันของหลอดเลือด (transient ischemic attack) กล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด (myocardial infarction) สมองขาดเลือด (ischemic stroke) และสงสัยว่ามีความผิดปกติทางประสาทวิทยาที่เกิดจากการขาดเลือดเฉพาะที่ในระยะยาวซึ่งสามารถกลับเป็นปกติได้ (prolonged reversible ischemic neurologic deficiency)

ไม่พบการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดในการศึกษาในผู้ป่วย SAA ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยาควบคุมลิ่มเลือด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยาในข้อบ่งใช้นี้มีจำนวนจำกัด และเนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการรักษา SAA เป็นขนาดยาสูงสุด (150 มก./วัน) และลักษณะของปฏิกิริยาของยานี้ จึงคาดว่าอาจจะเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

ไม่ควรใช้ Revolade ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง (Child-Pugh score  $\geq 5$ ) ยกเว้นว่าประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจะมากกว่าความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดอุดตันใน portal vein หากพิจารณาว่าเหมาะสมที่จะให้การรักษา ควรใช้ความระมัดระวังในการให้ยา Revolade แก่ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง (คู่มือข้อบ่งใช้ ขนาดยาและการใช้ยา และอาการไม่พึงประสงค์, ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง)

ในการศึกษาแบบควบคุม 2 การศึกษา ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับ HCV ที่ได้รับการรักษาที่ประกอบด้วย interferon ผู้ป่วย 31 รายจาก 955 ราย (3%) ที่ได้รับ Revolade เกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (3%) และผู้ป่วย 5 รายจาก 484 ราย (1%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลีกเลี่ยงหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด การเกิดหลอดเลือด portal vein อุดตัน เป็นการเกิดหลอดเลือดอุดตันที่พบได้บ่อยที่สุดในทั้งสองกลุ่มการรักษา (1% ในผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade เทียบกับ  $<1\%$  สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลีกเลี่ยง) ไม่พบความสัมพันธ์แบบ temporal อย่างเฉพาะเจาะจงระหว่างการเริ่มต้นการรักษาและการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด ส่วนใหญ่การเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดจะหายเป็นปกติได้และไม่ทำให้ต้องหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

จากการศึกษาแบบควบคุมในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำซึ่งเป็นโรคตับเรื้อรัง (กลุ่มศึกษาความปลอดภัยของยา 288 ราย) ที่ได้รับการรักษาแบบ elective invasive procedures ความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือด portal vein อุดตันจากลิ่มเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Revolade 75 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 14 วัน มีผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคตับชนิดเรื้อรัง 6 รายจาก 143 ราย (4%) ที่ได้รับ Revolade เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (ทั้งหมดเกิดในระบบหลอดเลือด portal vein) และมีผู้ป่วยในกลุ่มยาหลีกเลี่ยง 2 รายจาก 145 ราย (1%) เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (เกิดในระบบหลอดเลือด portal vein 1 ราย และเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากหลอดเลือดอุดตัน 1 ราย) มีผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 5 ราย เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดภายใน 14 วัน หลังการให้ยาเสร็จสิ้น และมีจำนวนเกล็ดเลือดสูงกว่า 200,000/ไมโครลิตร

Revolade ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วย โรคตับเรื้อรังในการเตรียมการ สำหรับการทำให้ invasive procedures

ภาวะเลือดออกหลังจากหยุด Revolade:

หลังจากหยุดให้ Revolade ผู้ป่วย ITP และ HCV ส่วนใหญ่มีจำนวนเกล็ดเลือดกลับสู่ระดับ baseline ภายใน 2 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกและบางกรณี อาจนำมาซึ่งการเกิดเลือดออก จึงต้องตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์หลัง หยุดให้ Revolade

การเกิด Bone Marrow Reticulin และความเสี่ยงต่อการเกิด Bone Marrow Fibrosis:

Thrombopoietin (TPO) receptor agonist รวมทั้ง eltrombopag อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหรือการ ดำเนินต่อไปของ reticulin fiber ในไขกระดูก

ก่อนเริ่มให้ Revolade ควรตรวจ peripheral blood smear อย่างละเอียดเพื่อดูระดับ baseline ของความ ผิดปกติทางรูปร่างของเซลล์ หลังจากทราบขนาดยาครั้งที่ของ Revolade ควรตรวจจำนวนเม็ดเลือดทุก ชนิด (CBC) แบบแยกตามชนิดของเซลล์เม็ดเลือดขาว (WBC) เดือนละครั้ง หากพบเซลล์ที่ยังไม่เติบโต เต็มที่ หรือมีการเติบโตที่ผิดปกติ ควรทำ peripheral blood smear เพื่อตรวจหาความผิดปกติทางรูปร่าง ที่เกิดขึ้นใหม่หรือแย่ลง (เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นรูปหยดน้ำตาและมี nucleus อยู่ในเซลล์ เม็ดเลือด ขาวที่ยังไม่เติบโตเต็มที่) หรือมีจำนวนน้อย หากผู้ป่วยมีความผิดปกติทางรูปร่างของเซลล์ที่เกิดขึ้น ใหม่หรือแย่ลง หรือมีจำนวนน้อย ควรหยุดการรักษาด้วย Revolade และพิจารณาตรวจเนื้อเยื่อ ไขกระดูก (biopsy) รวมทั้งการย้อมสีเพื่อดู fibrosis

มะเร็งและการกำเริบของมะเร็ง:

ในทางทฤษฎี สารที่เป็น TPO-R agonists อาจกระตุ้นให้เกิดการกำเริบของมะเร็งของระบบเลือด เช่น MDS ที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว ยังไม่มีการพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Revolade ในการ รักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจาก MDS และไม่ควรรักษา Revolade นอกจากการศึกษาทางคลินิกเพื่อ รักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจาก MDS

ในการศึกษาแบบสุ่ม ปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ทำในหลายศูนย์ ในผู้ป่วยที่มี International Prognostic Scoring System (IPSS) intermediate-1, intermediate-2 หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด MDS ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่ได้รับยา azacitidine ร่วมกับ Revolade หรือยาหลอก ได้ยุติการ รักษาเนื่องจากใช้ยาไม่ได้ผลและทำให้มีการดำเนินไปของ MDS เพิ่มขึ้น รวมถึงเกิดมะเร็งเม็ดเลือด ขาวชนิดเฉียบพลันแบบไมอีลอยด์ (AML) ผู้ป่วยทั้งหมด 356 ราย (179 ราย ได้รับ Revolade, 177 ราย ได้รับยาหลอก) ถูกสุ่มแบบ 1:1 และถูกแบ่งกลุ่มตาม International Prognostic Scoring System (IPSS) ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade จัดอยู่ใน intermediate-1 (n=64; 36%), intermediate-2 (n=79; 44%), กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (n=36; 20%) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจัดอยู่ใน intermediate-1 (n=65; 37%), intermediate-

2 (n=79; 45%), กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (n=33; 19%) ผู้ป่วยได้รับ Revolade ที่ขนาดยาเริ่มต้น 200 มก. วันละครั้ง ถึง 300 มก. วันละครั้ง หรือยาหลอก ร่วมกับ azacitidine อย่างน้อย 6 รอบการรักษา จาก central review assessment พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Revolade มี progression-free survival events 76 เหตุการณ์ (42%) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 67 เหตุการณ์ (38%) ผู้ป่วยที่โรคพัฒนาไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบไมอีลอยด์ (AML) ในกลุ่มที่ได้รับ Revolade 21 ราย (12%) และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 10 ราย (6%) จาก final analysis การรอดชีวิตโดยรวมในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Revolade โดยกลุ่มที่ได้รับ Revolade มีผู้ป่วยเสียชีวิต 57 ราย (32%) และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีผู้ป่วยเสียชีวิต 51 ราย (29%)

#### ข้อควรระวัง:

พบข้อควรระวังในการศึกษาพิษวิทยาของ eltrombopag ในสัตว์กักตุน (ดูหัวข้อ ข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก)

ในการศึกษาแบบควบคุมในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับ HCV ที่ได้รับการรักษาที่ประกอบด้วย interferon (n=1439) มีรายงานการกำเริบของข้อควรระวังซึ่งเป็นอยู่ก่อนแล้วหรือเกิดข้อควรระวังขึ้นใน 8% ของกลุ่มที่ได้รับ Revolade และ 5% ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

แนะนำให้มีการตรวจการเกิดข้อควรระวังในผู้ป่วยเป็นประจำ

#### การรบกวนผลการตรวจซีรัม (Interference with serological testing):

Eltrombopag เป็นตัวยาที่มีสี และสามารถรบกวนการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ มีรายงานว่าพบสีของซีรัมผิดปกติและมีการรบกวนผลการตรวจ total bilirubin และ creatinine ในผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade หากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลจากการสังเกตทางคลินิกไม่สอดคล้องกัน อาจใช้ค่า aminotransferase ช่วยประเมินความถูกต้องของระดับ total bilirubin ที่ต่ำมากในผู้ที่มีอาการดีซ่าน และควรประเมินค่ายูเรียในเลือดในกรณีที่ระดับ serum creatinine สูงอย่างไม่คาดคิด การทดสอบซ้ำด้วยวิธีอื่นอาจช่วยในการตัดสินผลการทดสอบได้อย่างถูกต้อง

#### **อาการไม่พึงประสงค์**

#### **สรุปข้อมูลความปลอดภัย**

#### **Immune thrombocytopenia ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก**

มีการประเมินความปลอดภัยของยา Revolade ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งเคยได้รับการรักษา ITP มาก่อน โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาแบบปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก TRA100773A และ B, TRA102537 (RAISE) และ TRA113765 (N=763) โดยผู้ป่วยได้รับ Revolade (N=403) และได้รับยาหลอก (N=179) เพิ่มเติมจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาแบบไม่ปกปิด TRA108057, TRA105325 (EXTEND) และ

TRA112940 (N=360) ในการศึกษา EXTEND ผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลานาน 8 ปี อาการไม่พึงประสงค์จากยาในประชากรผู้ใหญ่ที่เป็น ITP (N=763) แสดงไว้ในตารางที่ 7

มีการประเมินความปลอดภัยของยา Revolade ในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 1 ถึง 17 ปี) ซึ่งเคยได้รับการรักษา ITP มาก่อนทั้งหมดที่ได้รับยา 2 การศึกษา (N=171) การศึกษา PETIT2 (TRA115450) เป็นการศึกษาที่ประกอบด้วย 2 ส่วนคือ การศึกษาแบบปกปิดสองทางและเปิดฉลาก สุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก ผู้ป่วยถูกสุ่มแบบ 2:1 ให้ได้รับ Revolade (n=63) หรือยาหลอก (n=29) เป็นระยะเวลา 13 สัปดาห์ระหว่างการสุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา การศึกษา PETIT (TRA108062) เป็นการศึกษาที่ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ การศึกษาแบบ staggered cohort, เปิดฉลาก และปกปิดสองทาง สุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก ผู้ป่วยถูกสุ่มแบบ 2:1 ให้ได้รับ Revolade (n=44) หรือยาหลอก (n=21) เป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบเพิ่มเติมในประชากรเด็กที่เป็น ITP (N=171) แสดงไว้ในตารางที่ 8

### **ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบซี (HCV) ชนิดเรื้อรังในผู้ป่วยผู้ใหญ่**

มีการประเมินความปลอดภัยของยา Revolade ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ในการศึกษาแบบควบคุม 2 การศึกษารวมถึงข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้เริ่มรับยา Revolade ในช่วงก่อนการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จากนั้นจึงถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก (N=1520) ENABLE 1 (TPL103922, n=716) และ ENABLE 2 (TPL108390, n=805) เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ทำในหลายศูนย์ เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Revolade ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับการติดเชื้อ HCV ซึ่งเหมาะสมที่จะเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในการศึกษา HCV กลุ่ม safety population ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ถูกสุ่มทั้งหมดที่ได้รับยาในการศึกษาแบบปกปิดสองทางในระหว่างการศึกษา ENABLE 1 ส่วนที่ 2 (Revolade, n=450 ยาหลอก, n=232) และการศึกษา ENABLE 2 (Revolade, n=506 ยาหลอก, n=253) ผู้ป่วยได้รับการวิเคราะห์ตามการรักษาที่ได้รับ (safety double blind population, Revolade, n=955 ยาหลอก, n=484) อาการไม่พึงประสงค์ในประชากร HCV (N=1520) แสดงไว้ในตารางที่ 9

### **โรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน**

ความปลอดภัยของการใช้ยา Revolade ร่วมกับ horse antithymocyte globulin (h-ATG) และ cyclosporine ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน (ได้แก่ ATG, alemtuzumab หรือ cyclophosphamide ในขนาดสูง) ได้รับการประเมินในการศึกษาแบบกลุ่มเดียว sequential cohort (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ผู้ป่วยทั้งหมด 154 ราย ได้เข้าร่วมการศึกษาและผู้ป่วย 153 รายได้รับยา โดยที่ผู้ป่วย 92 ราย ได้เข้าร่วม cohort ที่ได้รับยา Revolade, h-ATG, และ cyclosporine ควบคู่กันไปตามขนาดยาและตารางเวลาที่แนะนำ (รูปแบบการให้ยาตาม Cohort 3): Revolade ขนาดยาสูงจนถึง 150 มก. วันละครั้ง ในวันที่ 1 ถึง เดือนที่ 6 (D1M6) ร่วมกับ h-ATG ในวันที่ 1 ถึง 4 และ cyclosporine เป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วย cyclosporine ในขนาดต่ำ (ขนาดยาประคับประคอง) เป็นเวลาเพิ่มเติมอีก 18 เดือนสำหรับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางโลหิต

วิทยาที่ 6 เดือน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับ Revolade ใน cohort นี้คือ 183 วัน โดยผู้ป่วย 83.7% ได้รับยาเป็นเวลา >12 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์ในประชากร first-line SAA (N=92) แสดงไว้ในตารางที่ 10

**โรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (refractory SAA)**

ความปลอดภัยของ Revolade ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกแบบเปิดฉลาก มีกลุ่มเดียว (N=43) ซึ่งผู้ป่วย 11 ราย (26%) ได้รับการรักษาเป็นเวลา >6 เดือนและผู้ป่วย 7 ราย (16%) ได้รับการรักษาเป็นเวลา >1 ปี อาการไม่พึงประสงค์ในประชากร refractory SAA (N=43) แสดงไว้ในตารางที่ 11

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับ Revolade มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง เกิดขึ้นในช่วงสั้นๆ และไม่ค่อยมีปัญหาให้ต้องหยุดการรักษา

**ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก**

อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกต่อไปนี้จะจำแนกตามระบบอวัยวะในร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA ภายในแต่ละกลุ่มระบบอวัยวะ อาการไม่พึงประสงค์ได้รับการจัดลำดับตามความถี่โดยเรียงลำดับจากปฏิกิริยาที่มีความถี่สูงสุด นอกจากนั้น กลุ่มความถี่ใช้เกณฑ์ต่อไปนี้ (CIOMS III) สำหรับรายงานอาการไม่พึงประสงค์: พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ); พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ); พบไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ); พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ); พบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ )

**ตารางที่ 7      อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่จากการศึกษา ITP (N=763)**

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
<b>การติดเชื้อ (Infections and infestations)</b>		
คอหอยอักเสบ	4.2	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของตา</b>		
ต้อกระจก	5.0	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>		
หลอดเลือดอุดตัน	5.5	พบบ่อย
ภาวะ Thrombotic microangiopathy ร่วมกับ ไตวายเฉียบพลัน	1.2	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร</b>		
ท้องเสีย	12.6	พบบ่อยมาก

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
คลื่นไส้	11.1	พบบ่อยมาก
อาเจียน	7.3	พบบ่อย
ปากแห้ง	0.9	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของตับและน้ำดี</b>		
เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	10.5	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	9.7	พบบ่อย
bilirubin ในเลือดสูง	1.8	พบบ่อย
การบาดเจ็บของตับที่เกิดจากการเหนียวนำ ของยา	0.1	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>		
ผื่น	7.5	พบบ่อย
ศีรษะล้าน	3.0	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>		
ปวดหลัง	10.5	พบบ่อยมาก
ปวดกล้ามเนื้อ	4.2	พบบ่อย
ปวดกล้ามเนื้อโครงร่าง (รวมถึง ปวดกล้ามเนื้อโครงร่างของหน้าอก)	3.7	พบบ่อย

ในการศึกษากลุ่มผู้ป่วย ITP ในเด็กพบอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้เพิ่มเติม

**ตารางที่ 8 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 1 ถึง 17 ปี) จากการศึกษา ITP (N=171)**

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
<b>การติดเชื้อ (Infections and infestations)</b>		
ติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน	25.7	พบบ่อยมาก
โพรงจมูกอักเสบ	15.8	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ช่องอกและอวัยวะกันระหว่างปอด</b>		
ไอ	13.5	พบบ่อยมาก
ปวดบริเวณคอหอยส่วนปาก	9.4	พบบ่อย
น้ำมูกไหล	4.1	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร</b>		
ปวดท้อง	17.5	พบบ่อยมาก

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
ปวดฟัน	5.8	พบบ่อย
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสถานะของบริเวณที่บริหารยา มีไข้	18.1	พบบ่อยมาก

**ตารางที่ 9 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มประชากรจากการศึกษา HCV (N=1520)**

การใช้ Revolade ร่วมกับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส Interferon

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง</b>		
โลหิตจาง	30.6	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ</b>		
ความอยากอาหารลดลง	14.4	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>		
ปวดศีรษะ	22.2	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของตา</b>		
ต้อกระจก	2.4	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>		
หลอดเลือดอุดตัน (รวมถึง หลอดเลือด portal vein อุดตัน)	2.1	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ช่องอกและอวัยวะที่คั่นระหว่างปอด</b>		
ไอ	11.8	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>		
คลื่นไส้	17.7	พบบ่อยมาก
ท้องเสีย	15.5	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของตับและน้ำดี</b>		
bilirubin ในเลือดสูง	6.4	พบบ่อย
การบาดเจ็บของตับที่เกิดจากการเหนี่ยวนำ ของยา	2.1	พบบ่อย
ตับวาย	0.7	พบบ่อยน้อย
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>		
คัน	12.2	พบบ่อยมาก

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
ผื่น	7.3	พบบ่อย
ศีรษะล้าน	7.0	พบบ่อย
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		
ปวดกล้ามเนื้อ	11.2	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสถานะของบริเวณที่บริหารยา		
มีไข้	26.1	พบบ่อยมาก
เมื่อยล้า	25.0	พบบ่อยมาก
ป่วยคล้ายเป็นไข้หวัด	16.4	พบบ่อยมาก
อ่อนเพลีย	13.2	พบบ่อยมาก
หนาวสั่น	11.8	พบบ่อยมาก
บวม	1.3	พบบ่อย

ตารางที่ 10 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มประชากรจากการศึกษาโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง (first-line SAA) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน (N=92)

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร		
คลื่นไส้	4.3	พบบ่อย
ท้องเสีย	3.3	พบบ่อย
ปวดท้อง	3.3	พบบ่อย
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		
ผื่น	7.6	พบบ่อย
ผิวหนังเปลี่ยนสี รวมถึงการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีในชั้นผิวหนัง	5.4	พบบ่อย
ผลตรวจ		
เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	29.3	พบบ่อยมาก
เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น	17.4	พบบ่อยมาก
bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น (รวมถึงสีขุ่นที่ตา)	17.4	พบบ่อยมาก

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับที่เกิดขึ้นใหม่หรือแย่ลง (CTCAE ระดับ 3 และ 4) ใน Revolade D1-M6 cohort คือค่า AST 15.2% และ 2.2% ค่า ALT 26.4% และ 4.3% และ bilirubin 12.1% และ 1.1% ตามลำดับ

### ผู้ป่วยเด็ก

การประเมินความปลอดภัยของ Revolade ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 17 ปี ที่เป็นโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงซึ่งไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน ได้มาจากผู้ป่วย 37 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาแบบกลุ่มเดียว sequential cohort: ผู้ป่วยอายุ 2 ถึง 5 ปี จำนวน 2 ราย อายุ 6 ถึง 11 ปี จำนวน 12 ราย และอายุ 12 ถึง 17 ปี จำนวน 23 ราย ข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กมีความสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยในประชากรโดยรวม

### ความผิดปกติของโครโมโซม

ในการศึกษาทางคลินิกแบบกลุ่มเดียวในผู้ป่วย SAA ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน ผู้ป่วยทำ aspirates ของไขกระดูกเพื่อประเมินความผิดปกติของโครโมโซม ในการศึกษาทุก cohorts เกิด clonal cytogenetic evolution 15 รายจากผู้ป่วย 153 ราย (10%) จากผู้ป่วย 15 รายที่มีความผิดปกติของโครโมโซม: ผู้ป่วย 7 ราย โครโมโซม 7 สูญหายไป ซึ่ง 6 รายเกิดขึ้นภายใน 6.1 เดือน; ผู้ป่วย 4 ราย เกิดความผิดปกติของโครโมโซมที่ไม่มีนัยสำคัญอย่างชัดเจน; ผู้ป่วย 3 รายโครโมโซม 13 ขาดหายไป ซึ่งพิจารณาเป็นปัจจัยที่ดีในการพยากรณ์โรคในโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ และผู้ป่วย 1 ราย มีการติดตามการประเมินไขกระดูกในปีที่ 5 ซึ่งมีการเจริญและการเพิ่มจำนวนของเซลล์มากผิดปกติที่อาจพัฒนาไปเป็น MDS ใน Revolade D1-M6 cohort ผู้ป่วย 7 ราย มีรายงานความผิดปกติของโครโมโซมเกิดขึ้นใหม่ โดยที่ 4 ราย โครโมโซม 7 สูญหายไปภายใน 6.1 เดือน ยังระบุไม่ได้แน่ชัดว่าผลเหล่านี้เกิดเนื่องจากโรคประจำตัว การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน และ/หรือการรักษาด้วย Revolade

**ตารางที่ 11** อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มประชากรจากการศึกษาโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง ซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (refractory SAA) (N=43)

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>		
ปวดศีรษะ	20.9	พบบ่อยมาก
มึนงง	14.0	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของตา</b>		
ต้อกระจก	2.3	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ช่องอกและอวัยวะที่คั่นระหว่างปอด</b>		

อาการไม่พึงประสงค์	Revolade %	ความถี่
ไอ	23.3	พบบ่อยมาก
ปวดคอหอยส่วนปาก	14.0	พบบ่อยมาก
น้ำมูกไหล	11.6	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>		
คลื่นไส้	32.6	พบบ่อยมาก
ท้องเสีย	20.9	พบบ่อยมาก
ปวดท้อง	11.6	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติของตับและน้ำดี</b>		
เอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น	11.6	พบบ่อยมาก
bilirubin ในเลือดสูง	4.7	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>		
ผื่น	7.0	พบบ่อย
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>		
ปวดบริเวณแขนขา	18.6	พบบ่อยมาก
ปวดข้อ	11.6	พบบ่อยมาก
กล้ามเนื้อเกร็ง	11.6	พบบ่อยมาก
<b>ความผิดปกติโดยทั่วไปและสถานะของบริเวณที่บริหารยา</b>		
เมื่อยล้า	30.2	พบบ่อยมาก
มีไข้	14.0	พบบ่อยมาก

ในการศึกษาทางคลินิกแบบเปิดฉลาก มีกลุ่มเดียว ในผู้ป่วย refractory SAA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยทำ aspirate ของไขกระดูกได้รับการประเมินสำหรับความผิดปกติของโครโมโซม ผู้ป่วย 8 รายมีรายงานความผิดปกติใหม่ของโครโมโซม รวมถึง ผู้ป่วย 5 รายมีการเปลี่ยนแปลงที่โครโมโซม 7

#### อาการไม่พึงประสงค์จากการรายงานแบบ spontaneous และ literature case (ไม่ทราบความถี่)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ Revolade ต่อไปนี้มีการรายงานหลังจากยาได้รับการอนุมัติให้มีการใช้ ซึ่งรวบรวมจากรายงานที่ได้รับแบบ spontaneous ตลอดจนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากฐานข้อมูลทะเบียนผู้ป่วย (registries) การศึกษาของแพทย์ผู้วิจัย (investigator sponsored) การศึกษาทางเภสัชวิทยาคลินิก และการศึกษา exploratory ในข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้รับการอนุมัติ เนื่องจากรายงานเหล่านี้เป็นการรายงานแบบสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบจำนวน จึงไม่สามารถประมาณความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ได้ ดังนั้นจึงจัดให้อยู่ในกลุ่มที่ไม่ทราบความถี่ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระบบอวัยวะในร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA

### ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

#### ผิวหนังเปลี่ยนสี\*

\*พบผิวหนังเปลี่ยนสีแบบไม่ถาวร รวมถึงการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีในชั้นผิวหนัง และผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีเหลือง ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Revolade ขนาด >100 มก./วัน ผิวหนังเปลี่ยนสีพบได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใช้ eltrombopag ในข้อบ่งชี้ที่ต้องใช้ยาในขนาดสูง รวมถึงกลุ่มอาการของโรคที่มีความผิดปกติของไขกระดูก และโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง

#### ปฏิกิริยาระหว่างกัน

##### ผลของยาอื่นต่อ Revolade

**Cyclosporine:** พบว่าปริมาณ eltrombopag ลดลงเมื่อให้ยาร่วมกับ cyclosporine (ซึ่งเป็น BCRP inhibitor) ในขนาด 200 มก. และ 600 มก. เมื่อให้ Revolade ขนาด 50 มก. เพียงครั้งเดียว ร่วมกับ cyclosporine ในขนาด 200 มก. C<sub>max</sub> และ AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag ลดลง 25% (90% CI: 15%, 35%) และ 18% (90% CI: 8%, 28%) ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ cyclosporine ขนาด 600 มก. C<sub>max</sub> และ AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag จะลดลง 39% (90% CI: 30%, 47%) และ 24% (90% CI: 14%, 32%) ตามลำดับ การลดลงของปริมาณ eltrombopag ไม่มีความหมายทางคลินิก การปรับขนาดยา Revolade ในระหว่างการรักษาสภาพสามารถทำได้ตามปริมาณเกล็ดเลือดของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา) เมื่อให้ยา Revolade ร่วมกับ cyclosporine ควรตรวจปริมาณเกล็ดเลือดอย่างน้อยทุกๆ สัปดาห์ เป็นเวลา 2 ถึง 3 สัปดาห์ อาจต้องเพิ่มขนาดยา Revolade ตามปริมาณเกล็ดเลือดที่ตรวจได้

**Polyvalent Cations (Chelation):** eltrombopag จับกับ polyvalent cations เช่น อะลูมิเนียม แคลเซียม เหล็ก แมกนีเซียม ซีรีเนียม และสังกะสี (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก) การให้ Revolade ขนาด 75 มก. เพียงครั้งเดียว ร่วมกับยาลดกรดที่ประกอบด้วย polyvalent cation (1524 มก. aluminium hydroxide และ 1425 มก. magnesium carbonate) จะลด AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมา 70% (90% CI: 64%, 76%) และลด C<sub>max</sub> 70% (90% CI: 62%, 76%) (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา) ควรให้ Revolade อย่างน้อย 2 ชม. ก่อน หรือ 4 ชม. หลังการให้ผลิตภัณฑ์อื่น เช่น ยาลดกรด ผลิตภัณฑ์ประเภทรนม หรือผลิตภัณฑ์เสริมเกลือแร่ที่ประกอบด้วย polyvalent cations เพื่อหลีกเลี่ยงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของการดูดซึม eltrombopag (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา, วิธีการใช้ยา)

**Lopinavir/ritonavir:** การให้ Revolade ร่วมกับ lopinavir/ritonavir อาจทำให้ความเข้มข้นของ eltrombopag ลดลง จากการศึกษาหนึ่งในอาสาสมัครสุขภาพดี 40 ราย แสดงให้เห็นว่าการให้ Revolade ขนาด 100 มก. เพียงครั้งเดียว ร่วมกับการให้ lopinavir/ritonavir ขนาด 400 /100 มก. ซ้ำวันละ 2 ครั้ง มีผลทำให้ AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมา ลดลง 17% (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %)

ดังนั้นควรระวังในการใช้ Revolade ร่วมกับ lopinavir/ritonavir ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดอย่างน้อย 2 ถึง 3 สัปดาห์ เพื่อให้แน่ใจว่าจะได้รับการรักษาด้วย Revolade ในขนาดที่เหมาะสมเมื่อเริ่มให้หรือหยุดการรักษาด้วย lopinavir/ritonavir

**HCV protease inhibitors:** การให้ boceprevir 800 มก. ซ้ำทุก 8 ชั่วโมงหรือ telaprevir 750 มก. ซ้ำทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับ Revolade 200 มก. เพียงครั้งเดียว ไม่พบการเปลี่ยนแปลงระดับยา eltrombopag ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

### ผลของ Revolade ต่อยาอื่น

**Rosuvastatin:** การให้ Revolade 75 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 5 วัน ร่วมกับ rosuvastatin ซึ่งเป็น substrate ของ OATP1B1 และ BCRP ขนาด 10 มก. เพียงครั้งเดียว กับผู้ใหญ่อายุ 65 ปีขึ้นไป C<sub>max</sub> ของ rosuvastatin ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 103% (90% CI: 82%, 126%) และ AUC<sub>inf</sub> เพิ่มขึ้น 55% (90% CI: 42%, 69%)

เมื่อมีการให้ร่วมกับ Revolade ควรพิจารณาลดขนาดยา rosuvastatin ลงและมีการติดตามเฝ้าระวัง ในการศึกษาทางคลินิก แนะนำให้ลดขนาดยา rosuvastatin 50% เมื่อให้ rosuvastatin ร่วมกับ Revolade การให้ Revolade ร่วมกับ substrate อื่นๆ ของ OATP1B1 และ BCRP ควรให้ด้วยความระมัดระวัง

**Cytochrome P450 substrates:** การให้ Revolade 75 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 7 วันกับชายสุขภาพดี 24 ราย ไม่มีผลยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเมตาบอลิซึมของ probe substrate สำหรับ 1A2 (caffeine), 2C19 (omeprazole), 2C9 (flurbiprofen) หรือ 3A4 (midazolam) ในมนุษย์ ไม่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อให้ eltrombopag ร่วมกับ substrate สารเหนี่ยวนำ หรือสารยับยั้ง CYP450

**HCV protease inhibitors:** การให้ Revolade 200 มก. เพียงครั้งเดียวร่วมกับ telaprevir 750 มก. ทุก 8 ชั่วโมง ไม่เปลี่ยนแปลงระดับยา telaprevir ในพลาสมา การให้ Revolade 200 มก. เพียงครั้งเดียว ร่วมกับ boceprevir 800 มก. ทุก 8 ชั่วโมง ไม่เปลี่ยนแปลงระดับ AUC<sub>tau</sub> ของ boceprevir แต่ทำให้ C<sub>max</sub> เพิ่มขึ้น 19% และ C<sub>min</sub> ลดลง 32% ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ Revolade ร่วมกับ telaprevir หรือ boceprevir

### ปฏิกิริยากับอาหาร/เครื่องดื่ม

การให้ยาเม็ด Revolade ขนาด 50 มก. เพียงครั้งเดียวร่วมกับอาหารเช้าที่มีแคลอรีและไขมันสูง รวมทั้งผลิตภัณฑ์ประเภทนมจะลด AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมา 59% (90% CI: 54%, 64%) และ C<sub>max</sub> 65% (90% CI: 59%, 70%) การให้ Revolade รูปแบบผงแห้งสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน ขนาด 25 มก. ครั้งเดียว ร่วมกับอาหารแคลเซียมสูง มีไขมันและแคลอรีปานกลาง จะลด AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมา 75% (90% CI: 71%, 88%) และลด C<sub>max</sub> 79% (90% CI: 76%, 82%) เมื่อให้ Revolade ชนิดผงสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน ขนาด 25 มก. ครั้งเดียว ก่อนรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง 2 ชั่วโมง จะลด AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมา 20% (90%

CI: 9%, 29%) และลด C<sub>max</sub> 14% (90% CI: 2%, 25%) เมื่อให้ Revolade ชนิดผงสำหรับเตรียมเป็นยา  
น้ำแขวนตะกอน ขนาด 25 มก. ครั้งเดียว หลังรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง 2 ชั่วโมง จะลด  
AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมา 47% (90% CI: 40%, 53%) และลด C<sub>max</sub> 48% (90% CI: 40%,  
54%) อาหารที่มีแคลเซียมต่ำ (แคลเซียม <50 มก.) ได้แก่ ผลไม้ แซลมอนที่ไม่มีไขมัน เนื้อ และน้ำผลไม้ที่  
ไม่มีการปรุงแต่ง (ไม่มีการเติมแคลเซียม แมกนีเซียม เหล็ก) นมถั่วเหลืองที่ไม่มีการปรุงแต่ง และ  
ธัญพืชที่ไม่มีการปรุงแต่ง ไม่มีผลกระทบต่อปริมาณ eltrombopag ในพลาสมา ทั้งนี้  
โดยไม่ต้องคำนึงถึงปริมาณแคลอรีและไขมัน (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา, วิธีการใช้ยา)

### **ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร**

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ eltrombopag ต่อความสามารถต่อการขับขี้และความสามารถในการใช้  
เครื่องจักร แต่จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ eltrombopag ไม่ทำให้ต้องคำนึงถึงผลกระทบต่อกิจกรรม  
เหล่านี้ ควรคำนึงถึงภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยและข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา eltrombopag  
เมื่อต้องประกอบกิจกรรมที่ต้องใช้การตัดสินใจ การควบคุม และทักษะการรับรู้

### **การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์**

#### **การตั้งครรภ์**

#### **สรุปความเสี่ยง**

ไม่มีการศึกษาของ Revolade ที่ควบคุมอย่างดีและเพียงพอ ในสตรีตั้งครรภ์ เพื่อเป็นข้อมูลของความ  
เสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับยา ในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และการพัฒนาของตัวอ่อนใน  
สัตว์ทดลอง มีการให้ยา eltrombopag ทางปากในหนู rat ตั้งท้องและกระต่ายตั้งท้องในช่วงที่มีการ  
สร้างอวัยวะ ซึ่งพบความเป็นพิษในช่วงการพัฒนาของตัวอ่อนในหนู rat (ดูหัวข้อ ข้อมูลใน  
สัตว์ทดลอง) ไม่ทราบผลของ eltrombopag ต่อการตั้งครรภ์ของมนุษย์ สตรีตั้งครรภ์หรือสตรีที่อาจ  
ตั้งครรภ์ได้จึงควรได้รับทราบความเสี่ยงของ Revolade ต่อตัวอ่อนในครรภ์ ควรใช้ Revolade ระหว่าง  
ตั้งครรภ์ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่สามารถเกิดขึ้นกับตัวอ่อนในครรภ์

#### **ข้อมูลในสัตว์ทดลอง**

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อการพัฒนาของเอมบริโอ-ตัวอ่อนในหนู rat และกระต่าย โดยให้ยา  
eltrombopag ทางปากในสัตว์ทดลองที่ตั้งท้องในระยะที่มีการสร้างอวัยวะของตัวอ่อน ในหนู rat การ  
ให้ยาขนาดที่เป็นพิษต่อตัวแม่คือ 60 มก./กก./วัน (6 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า  
AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และ 3 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ใน  
ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรัง ที่ 100 มก./วัน) ทำให้น้ำหนักของตัวอ่อนลดลง และพบการ  
เปลี่ยนแปลงของกระดูกซี่โครงคั่นคอตัวอ่อนเจริญเกินปกติเล็กน้อย ไม่พบหลักฐานการเกิดความ  
ผิดปกติทางโครงสร้างที่สำคัญ ในกระต่าย ไม่พบหลักฐานความเป็นพิษต่อเอมบริโอ-ตัวอ่อนหรือลูกมี  
ความผิดปกติด้านรูปร่างหรือโครงสร้างจนถึงขนาดยา 150 มก./กก./วัน (0.5 เท่าของขนาดยาทางคลินิก

ที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และ 0.3 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบชนิดเรื้อรังที่ 100 มก./วัน)

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อการพัฒนาของตัวอ่อนก่อนและหลังเกิดในหนู rat ตั้งท้อง โดยให้ยา eltrombopag ทางปากในวันที่ 6 หลังจากตั้งท้องไปจนถึงวันที่ 20 ของการให้นมลูก ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบสืบพันธุ์ของตัวแม่หรือการพัฒนาตัวอ่อนจนถึงขนาดยา 20 มก./กก./วัน (2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบชนิดเรื้อรังที่ 100 มก./วัน) มีการตรวจพบยา eltrombopag ในเลือดของลูกอ่อน ความเข้มข้นของยาในพลาสมาของลูกอ่อนเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่สัตว์ทดลองที่ตั้งครรภ์ได้รับ

### การให้นมบุตร

#### สรุปความเสี่ยง

ไม่มีข้อมูลว่าพบยา eltrombopag หรือเมตาบอไลต์ของยาในน้ำนมมารดา หรือมีผลต่อทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา หรือผลต่อการสร้างน้ำนม อย่างไรก็ตาม ยา eltrombopag ถูกพบในลูกหนู rat ที่ได้รับน้ำนมแม่หลังจากเกิดจนถึง 10 วัน ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่ายาสามารถผ่านทางน้ำนม ให้ตัดสินใจว่าจะหยุดให้น้ำนมบุตรหรือหยุดใช้ Revolade ทั้งนี้ควรพิจารณาถึงประโยชน์ที่ลูกจะได้รับและประโยชน์ที่มารดาจะได้รับจากการรักษา

#### สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์

##### การคุมกำเนิด

จากการศึกษาด้านการสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลอง Revolade ทำให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ได้ เมื่อมีการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ การตั้งครรภ์) สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรใช้การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (วิธีที่มีอัตราการตั้งครรภ์ <1%) ในระหว่างการรักษาด้วย Revolade และใช้ต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อย 7 วันหลังหยุดการรักษาด้วย Revolade

##### การเป็นหมัน

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่พบผลของยาต่อการสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก) eltrombopag ไม่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ในหนู rat เพศเมียหรือเพศผู้ในขนาดยา 2 และ 3 เท่าของปริมาณยาที่ได้รับทางคลินิกในมนุษย์จากค่า AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบชนิดเรื้อรัง ที่ 100 มก./วัน (ดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก)

## การได้รับยาเกินขนาด

ในการศึกษาทางคลินิกมีหนึ่งรายงานของผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดโดยการรับประทาน Revolade 5000 มก. พบอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ผื่นเล็กน้อย หัวใจเต้นช้าที่เกิดขึ้นชั่วคราว เหนื่อยล้า และ เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น เมื่อตรวจวัดเอนไซม์ระดับระหว่างวันที่ 2 และ 18 หลังจากรับประทานยา พบว่ามีระดับ AST สูงกว่าความเข้มข้นสูงสุดของค่าปกติ (ULN) 1.6 เท่า ระดับ ALT สูงกว่า 3.9 เท่า และระดับ total bilirubin สูงกว่า 2.4 เท่า จำนวนเกล็ดเลือดเป็น 672,000/ไมโครลิตร ในวันที่ 18 หลังจากรับประทาน และจำนวนเกล็ดเลือดสูงสุดเป็น 929,000/ไมโครลิตร อาการทั้งหมดหายได้โดยไม่ทิ้งความผิดปกติภายหลังได้รับการรักษา

เมื่อได้รับยาเกินขนาด จำนวนเกล็ดเลือดอาจเพิ่มขึ้นสูงมากและส่งผลให้เกิดอาการแทรกซ้อนของ หลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด อาจให้รับประทานยาที่มีส่วนประกอบของ cation เช่น แคลเซียม อลูมิเนียม หรือแมกนีเซียม เพื่อจับกับ eltrombopag และช่วยให้การดูดซึมลดลง ควรตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดอย่างใกล้ชิด ควรเริ่มให้การรักษาด้วย Revolade อีกครั้งตามขนาดยา และการใช้ยาที่แนะนำ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา)

เนื่องจาก eltrombopag ไม่ถูกขับออกทางไตอย่างมีนัยสำคัญ และจับกับพลาสมาโปรตีนได้มาก การทำ haemodialysis จึงไม่น่าจะเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มการกำจัด eltrombopag

## เภสัชวิทยาคลินิก

### กลไกการออกฤทธิ์

Thrombopoietin (TPO) เป็น cytokine หลักที่เกี่ยวข้องกับการควบคุม megakaryopoiesis และการสร้างเกล็ดเลือด และเป็น endogenous ligand สำหรับ TPO-receptor eltrombopag สามารถจับกับ transmembrane domain ของ TPO-receptor ในมนุษย์ และสร้างสัญญาณที่ส่งลงมาคล้ายๆ กันแต่ไม่เหมือนกับที่สร้างจาก endogenous TPO ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงใน megakaryocytes จากเซลล์ต้นกำเนิดของไขกระดูก

### เภสัชพลศาสตร์

Eltrombopag แตกต่างจาก TPO ซึ่งส่งผลต่อการจับรวมกันของเกล็ดเลือดตรงที่หากให้การรักษาด้วย eltrombopag จะไม่เสริมฤทธิ์ adenosine diphosphate (ADP) ในการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และไม่เพิ่ม P-selectin expression นอกจากนี้ eltrombopag ไม่ต้านฤทธิ์ของ ADP หรือคอลลาเจน ที่กระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

### เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag หลังการให้ Revolade ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น ITP แสดงในตารางที่

**ตารางที่ 13** ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ในพลาสมาที่สถานะคงที่ใน  
ผู้ใหญ่ที่เป็น immune thrombocytopenia

ขนาดยา Revolade (วันละครั้ง)	จำนวนผู้ป่วย	Cmax (ไมโครกรัม/มล.)	AUCtau (ไมโครกรัม.ชม./มล.)
50 มก.	34	8.01 (6.73, 9.53)	108 (88, 134)
75 มก.	26	12.7 (11.0, 14.5)	168 (143, 198)

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต (95% CI) AUCtau และ Cmax ตามการประมาณ population PK post-hoc

ข้อมูลความเข้มข้น-เวลาของ eltrombopag ในพลาสมาที่รวบรวมได้ในผู้ป่วย HCV 590 ราย ที่เข้าร่วมในการศึกษาระยะที่ 3 TPL103922/ENABLE 1 และ TPL108390/ENABLE 2 รวมกันกับข้อมูลจากผู้ป่วย HCV ที่เข้าร่วมในการศึกษาระยะที่ 2 TPL102357 และผู้ใหญ่สุขภาพดีในการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร ค่า Cmax และ AUCtau ของ eltrombopag ในพลาสมาที่คำนวณสำหรับผู้ป่วย HCV ที่เข้าร่วมในการศึกษาระยะที่ 3 แสดงไว้ในตารางที่ 14 สำหรับแต่ละขนาดยาที่ศึกษา พบปริมาณ eltrombopag สูงขึ้นในผู้ป่วย HCV ที่ได้รับยา Revolade

**ตารางที่ 14** ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ elthrombopag ในพลาสมาที่สถานะคงที่ใน  
ผู้ใหญ่ที่เป็น HCV ชนิดเรื้อรัง

ขนาดยา Revolade (วันละครั้ง)	จำนวนผู้ป่วย	Cmax (ไมโครกรัม/มล.)	AUCtau (ไมโครกรัม.ชม./มล.)
25 มก.	330	6.40 (5.97, 6.86)	118 (109, 128)
50 มก.	119	9.08 (7.96, 10.35)	166 (143, 192)
75 มก.	45	16.71 (14.26, 19.58)	301 (250, 363)
100 มก.	96	19.19 (16.81, 21.91)	354 (304, 411)

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต (95% CI) AUCtau และ Cmax ตามการประมาณ population PK post-hoc ที่ขนาดยาสูงสุดในข้อมูลสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag หลังการให้ Revolade 150 มก. ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน 45 ราย แสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ในพลาสมาที่สถานะคงที่ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน

ขนาดยา Revolade (วันละครั้ง)	จำนวนผู้ป่วย	Cmax (ไมโครกรัม/มล.)	AUCtau (ไมโครกรัม.ชม./มล.)
150 มก.	45	40.1 (44.9%)	772 (47.2%)
ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต (สัมประสิทธิ์ของความผันแปรของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต)			

#### การดูดซึม

Eltrombopag ถูกดูดซึม และมีความเข้มข้นสูงสุดเกิดขึ้นใน 2 ถึง 6 ชม. หลังจากรับประทานยา การให้ Revolade ร่วมกับยาลดกรด และผลิตภัณฑ์อื่นที่ประกอบด้วย polyvalent cations เช่น ผลิตภัณฑ์ประเภทนม และผลิตภัณฑ์เสริมเกลือแร่ จะลดปริมาณ eltrombopag อย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างกัน) ในการศึกษาชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมพัทธ์ในผู้ใหญ่ Revolade ชนิดผงสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทานให้ค่า AUCinf ในพลาสมาสูงกว่ายาเม็ด 22% ยังไม่ทราบค่าชีวประสิทธิผลอย่างสมบูรณ์ของ eltrombopag จากการรับประทานในมนุษย์ จากการขับออกทางปัสสาวะและเมตาบอไลต์ที่ถูกขจัดออกทางอุจจาระ คาดว่าภายหลังการรับประทานสารละลาย Revolade ขนาด 75 มก. เพียงครั้งเดียว มีการดูดซึมสารที่สัมพันธ์กับยาได้น้อย 52%

#### การกระจายยา

Eltrombopag จับกับพลาสมาโปรตีนของมนุษย์ได้มาก (>99.9%) eltrombopag เป็น substrate ของ BCRP แต่ไม่ได้เป็น substrate ของ P-glycoprotein หรือ OATP1B1

#### การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ/เมตาบอลิซึม

Eltrombopag ถูกเมตาบอไลซ์หลักโดย cleavage, oxidation และ conjugation ด้วย glucuronic acid, glutathione หรือ cysteine จากการศึกษาในมนุษย์โดยใช้ยาที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี พบ eltrombopag ประมาณ 64% ของ radiocarbon AUCinf ในพลาสมา พบเมตาบอไลต์ชนิดรองแต่ละชนิดได้ <10% ของ radioactivity ในพลาสมา โดยเกิดจาก glucuronidation และ oxidation จากการศึกษา

ในมนุษย์โดยใช้ eltrombopag ที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี คาดว่าประมาณ 20% ของขนาดยาถูกเมตาบอไลซ์โดย oxidation

### การกำจัดยา

Eltrombopag ที่ถูกดูดซึมถูกเมตาบอไลซ์ได้อย่างมาก เส้นทางการหลักของการกำจัด eltrombopag คือทางอุจจาระ (59%) 31% ของยาถูกพบในปัสสาวะในรูปเมตาบอไลต์ ไม่พบ parent compound ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (eltrombopag) ในปัสสาวะ eltrombopag ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงถูกขับออกทางอุจจาระประมาณ 20% ของขนาดยา ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในพลาสมาของ eltrombopag ประมาณ 21-32 ชม.

### ปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นได้จากการประเมินทางหลอดทดลอง

จากการศึกษา radiolabel ของ eltrombopag ในมนุษย์ glucuronidation มีบทบาทเล็กน้อยในการเมตาบอไลซ์ของ eltrombopag การศึกษา liver microsome ของมนุษย์พบว่า UGT1A1 และ UGT1A3 เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ glucuronidation ของ eltrombopag

Eltrombopag เป็นตัวยับยั้งตัวของเอนไซม์ UGT ใน *in vitro* คาดว่าปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกไม่เกี่ยวข้องกับ glucuronidation เนื่องจากข้อจำกัดของเอนไซม์ UGT แต่ละตัวใน glucuronidation ของ eltrombopag และยาที่ให้ร่วมด้วย

จากการศึกษาในมนุษย์โดยใช้ eltrombopag ที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี ประมาณ 21% ของขนาดยา eltrombopag สามารถเกิด oxidative metabolism จากการศึกษโดยใช้ liver microsome ของมนุษย์พบว่า CYP1A2 และ CYP2C8 เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ในการ oxidation ของ eltrombopag ในการศึกษาทาง *in vitro* โดยใช้ liver microsome ของมนุษย์ eltrombopag (มากถึง 100 ไมโครโมล) ไม่แสดงการยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ชนิด 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 และ 4A9/11 และเป็นตัวยับยั้งตัวของ CYP2C8 และ CYP2C9 จากที่วัดได้ในการใช้ paclitaxel และ diclofenac เป็น probe substrate โดยมีค่า  $IC_{50}$  ของ 24.8 ไมโครโมล (11 ไมโครกรัม/มล.) และ 20.2 ไมโครโมล (8.9 ไมโครกรัม/มล.) ตามลำดับ

การศึกษาใน *in vitro* แสดงให้เห็นว่า eltrombopag เป็นตัวยับยั้งหนึ่งของตัวขนส่ง OATP1B1 โดยมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 2.7 ไมโครโมล (1.2 ไมโครกรัม/มล.) และยังเป็นตัวยับยั้งของตัวขนส่ง BCRP โดยมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 2.7 ไมโครโมล (1.2 ไมโครกรัม/มล.)

ในการศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า CYP1A2 และ CYP2C8 เป็น isoenzyme ทำหน้าที่ oxidative metabolism เอนไซม์ uridine diphosphogulcuronyl transferase UGT1A1 และ UGT1A3 เป็น isoenzyme ทำหน้าที่ glucuronidation และแบคทีเรียในทางเดินอาหารส่วนล่างอาจมีหน้าที่ในกระบวนการ cleavage

การศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า eltrombopag ไม่ได้เป็น substrate สำหรับ polypeptide ที่เป็นตัวขนส่ง organic anion, OATP1B1 แต่เป็นตัวยับยั้งของตัวขนส่งนี้ (IC<sub>50</sub> เท่ากับ 2.7 ไมโครโมล (1.2 ไมโครกรัม/มล.)) นอกจากนี้การศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า eltrombopag เป็น substrate และตัวยับยั้งของโปรตีน (BCRP) ที่ด้านมะเร็งเต้านม (IC<sub>50</sub> เท่ากับ 2.7 ไมโครโมล (1.2 ไมโครกรัม/มล.))

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

#### เด็ก (อายุ 1 ถึง 17 ปี)

มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag 2 การศึกษา (TRA108062/PETIT และ TRA115450/PETIT-2) ในอาสาสมัครเด็กที่เป็น ITP 168 รายที่ได้รับยาวันละครั้ง การขจัดยา eltrombopag ในพลาสมาที่ให้โดยการรับประทาน (CL/F) จะเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัว อาสาสมัครที่มีเชื้อสายทางเอเชียจะมี CL/F ของ eltrombopag ในพลาสมาต่ำกว่าประมาณ 30% และในอาสาสมัครเพศหญิงมี CL/F ของ eltrombopag ในพลาสมาต่ำกว่าประมาณ 20% ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาผงสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทานในเด็กต่ำกว่ารูปแบบยาเม็ดประมาณ 29%

ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ในอาสาสมัครเด็กที่เป็น ITP แสดงในตารางที่ 16

**ตารางที่ 16** ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ในพลาสมาที่สถานะคงที่ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ITP

อายุ	Cmax (ไมโครกรัม/มล.)	AUCtau (ไมโครกรัม.ชม./มล.)
12 ถึง 17 ปี (n = 62)	6.80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6 ถึง 11 ปี (n = 68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 ถึง 5 ปี (n = 38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต (geometric mean) (95%CI) AUCtau และ Cmax ได้จาก population PK post-hoc estimates ที่ขนาดยา 50 มก. วันละครั้ง

#### ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 60 ปีขึ้นไป)

มีการประเมินความแตกต่างของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag โดยใช้การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรในอาสาสมัครสุขภาพดี 28 ราย และผู้ป่วย HCV 635 ราย อายุตั้งแต่ 19 ถึง 74 ปี จากการคำนวณโดยใช้โมเดล ผู้ป่วยสูงอายุ (>60 ปี) มีค่า AUCtau ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงขึ้นประมาณ 36% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า

## **เพศ**

ผลของเพศต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ถูกประเมินโดยใช้การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรในผู้ใหญ่สุขภาพดี 111 ราย (เพศหญิง 14 ราย) และผู้ป่วย ITP 88 ราย (เพศหญิง 57 ราย) เมื่อคาดการณ์จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร ผู้ป่วย ITP เพศหญิงมีค่า AUCtau ของ eltrombopag สูงขึ้นประมาณ 50% เมื่อเทียบกับผู้ป่วย ITP เพศชาย โดยไม่มีการปรับขนาดยาตามความแตกต่างของน้ำหนักตัว

มีการประเมินผลของเพศต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag โดยใช้การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรในผู้ป่วย HCV 663 ราย (เพศหญิง 260 ราย) จากการคำนวณโดยใช้โมเดล ผู้ป่วย HCV เพศหญิงมีค่า AUCtau ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงขึ้นประมาณ 41% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเพศชาย

## **เชื้อชาติ/ชาติพันธุ์**

ITP: ผลของเผ่าพันธุ์เอเชียต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ถูกประเมินโดยใช้การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรในผู้ใหญ่สุขภาพดี 111 ราย (ชาวเอเชีย 31 ราย) และผู้ป่วย ITP 88 ราย (ชาวเอเชีย 18 ราย) เมื่อคาดการณ์จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร ผู้ป่วย ITP ชาวเอเชีย (ได้แก่ ญี่ปุ่น จีน ไต้หวัน และเกาหลี) มีค่า AUCtau ของ eltrombopag สูงขึ้นประมาณ 87% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวเอเชียซึ่งส่วนใหญ่เป็นชาวผิวขาว (Caucasian) โดยไม่มีการปรับขนาดยาตามความแตกต่างของน้ำหนักตัว (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา)

HCV: มีการประเมินผลของเชื้อสายเอเชียต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag โดยใช้การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรในผู้ป่วย HCV 663 ราย (ชาวเอเชียตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้ 214 ราย) ประเมินจากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร ผู้ป่วยชาวเอเชียมีเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ที่คล้ายคลึงกัน โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยชาวเอเชียตะวันออก ตะวันออกเฉียงใต้มีค่า AUCtau ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงขึ้นประมาณ 55% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นๆ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชาวผิวขาว (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา)

## **ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง**

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่การทำงานของไตบกพร่อง โดยให้ Revolade ในขนาด 50 มก. เพียงครั้งเดียว ค่า AUCinf ของ eltrombopag ลดลง 32% (90% CI: 63%, 26%) ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย ลดลง 36% (90% CI: 66%, 19%) ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง และลดลง 60% (90% CI: 18%, 80%) ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องรุนแรงเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี มีแนวโน้มปริมาณ eltrombopag ในพลาสมาลดลงในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง แต่ก็มีทั้งความแตกต่างอย่างมาก และการคาบเกี่ยวกันอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณยาระหว่างผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องและอาสาสมัครสุขภาพดี

## **ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง**

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับแข็ง (การทำงานของตับบกพร่อง) โดยให้ Revolade ในขนาด 50 มก. เพียงครั้งเดียว ค่า AUC<sub>inf</sub> ของ eltrombopag เพิ่มขึ้น 41% (90% CI: 13%, 128%) ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย เพิ่มขึ้น 93% (90% CI: 19%, 213%) ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลาง และเพิ่มขึ้น 80% (90% CI: 11%, 192%) ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องรุนแรงเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี มีทั้งความแตกต่างอย่างมาก และการคาบเกี่ยวกันอย่างน้อยมีนัยสำคัญของปริมาณระหว่างผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องและอาสาสมัครสุขภาพดี

มีการประเมินผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ eltrombopag หลังจากให้ยาซ้ำหลายครั้งโดยใช้การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรในผู้ใหญ่สุขภาพดี 28 ราย และผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง 79 ราย จากการคำนวณจากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคตับแข็ง (การทำงานของตับบกพร่อง) มีค่า AUC<sub>tau</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในอาสาสมัครสุขภาพดี และค่า AUC<sub>tau</sub> เพิ่มขึ้นตามการเพิ่มขึ้นของค่า Child-Pugh score เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยมีค่า AUC<sub>tau</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงกว่าประมาณ 87%-110% และผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางมีค่า AUC<sub>tau</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงกว่าประมาณ 141%-240%

มีการวิเคราะห์ที่คล้ายกันนี้ในผู้ใหญ่สุขภาพดี 28 ราย และผู้ป่วย HCV 635 ราย ส่วนใหญ่มีค่า Child Pugh score 5-6 ประเมินการจากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร ผู้ป่วย HCV มีค่า AUC<sub>tau</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงกว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี และค่า AUC<sub>tau</sub> เพิ่มขึ้นตามการเพิ่มขึ้นของค่า Child-Pugh score ผู้ป่วย HCV ที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยมีค่า AUC<sub>tau</sub> ของ eltrombopag ในพลาสมาสูงกว่าประมาณ 100%-144% เมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี สำหรับผู้ป่วย HCV ควรเริ่มต้นให้ eltrombopag ที่ขนาดยา 25 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา, ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง)

## **การศึกษาทางคลินิก**

### **การศึกษา immune thrombocytopenia (ITP)**

#### **ผู้ใหญ่**

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Revolade ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เคยได้รับการรักษา ITP แสดงให้เห็นจากการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก 2 การศึกษา (TRA102537 [RAISE] และ TRA100773B) และ การศึกษาแบบเปิดฉลาก 2 การศึกษา (TRA108057 [REPEAT] และ TRA105325 [EXTEND])

## การศึกษาแบบปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก

*TRA102537 (RAISE):*

ในการศึกษา TRA102537 จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผลคือโอกาสที่จำนวนเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร และ  $\leq 400,000$ /ไมโครลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade เทียบกับยาหลอกในระยะเวลาการรักษานาน 6 เดือน ผู้ป่วย 197 ราย ถูกสุ่ม 2:1 ให้ได้รับ Revolade (n=135) และยาหลอก (n=62) โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามสถานะของการตัดม้าม ยาที่ใช้ในการรักษา ITP ที่ baseline และจำนวนเกล็ดเลือดที่ baseline ผู้ป่วยได้รับยาจนถึง 6 เดือน ในช่วงเวลาดังกล่าวสามารถปรับขนาดยาตามจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจได้รับการลดขนาดยาอื่นที่ใช้ร่วมกันในการรักษา ITP และอาจได้รับการรักษาเพื่อช่วยชีวิตตามการดูแลมาตรฐานของท้องถิ่น

ในระยะเวลาการรักษานาน 6 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade มีโอกาสที่จำนวนเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง 50,000/ไมโครลิตร และ 400,000/ไมโครลิตร มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 8 เท่า (Odds Ratio (OR): 8.2 (99% CI: 3.59, 18.73),  $p = <0.001$ ) ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้รับ Revolade คงอยู่มากกว่า 50,000/ไมโครลิตร ตั้งแต่วันที่ 15 เป็นต้นไป ในทางตรงข้ามค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกต่ำกว่า 30,000/ไมโครลิตร ตลอดการศึกษา

มีรายงานการเกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรง (WHO ระดับ 1-4) ที่ baseline ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 77% และผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 73% มีรายงานการเกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (WHO ระดับ 2-4) ที่ baseline ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 28% และผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 22% สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรง (ระดับ 1-4) และเกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (ระดับ 2-4) ลดลงจาก baseline ประมาณ 50% ในผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ตลอดช่วงการรักษานาน 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกโอกาสเกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรง (ระดับ 1-4) และโอกาสเกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (ระดับ 2-4) ในกลุ่มที่รับ Revolade ต่ำกว่า 76% และ 65% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ( $p <0.001$ )

การรักษาด้วย Revolade ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถลดหรือหยุดยาอื่นที่ใช้ร่วมกันในการรักษา ITP ที่ baseline ได้มากกว่าการใช้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (59% vs. 32%;  $p <0.016$ )

ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ต้องการการรักษาเพื่อช่วยชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (18% vs. 40%;  $p = 0.001$ )

ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 4 รายและผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 14 ราย เกิด hemostatic challenge อย่างน้อย 1 ครั้ง (มีการวินิจฉัยที่ต้องถูกฉีเข้าไปในร่างกายหรือมีการผ่าตัด) ในระหว่างการศึกษา โดยผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade (29%) ต้องการการรักษาเพื่อช่วยชีวิตเมื่อเกิด hemostatic challenge น้อยกว่าผู้ป่วยที่รับยาหลอก (50%)

ในแง่ของสุขภาพที่ดีขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต พบว่าอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับ Revolade มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นกว่าก่อนได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านอาการเหนื่อยล้า รวมทั้งความรุนแรงและผลกระทบของภาวะเกล็ดเลือดต่ำต่อกิจกรรมในแต่ละวัน และการเกิดความวิตกกังวล [วัดจาก vitality subscale ที่สำคัญของ SF36 หัวข้อแรงใจและพลังงานที่มีอยู่ และอีก 6 ข้อที่ได้จาก subscale ของภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก FACIT-Th] เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Revolade และยาหลอก พบคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีเกล็ดเลือดต่ำซึ่งมีผลกระทบต่อกิจกรรมต่างๆ และการเกิดความวิตกกังวล โดยเฉพาะเกี่ยวกับแรงใจ พลังงานและความเหนื่อยล้า รวมถึงบทบาทของร่างกายและอารมณ์ และสุขภาพจิตโดยรวม พบแนวโน้มของการมีสุขภาพที่ดีขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตขณะที่ได้รับการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

#### TRA10773B:

ในการศึกษา TRA10773B จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผลคือ สัดส่วนของผู้ที่ตอบสนองต่อยา โดยหมายถึงผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจนถึง  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร ในวันที่ 43 จาก baseline ที่มีจำนวนเกล็ดเลือด  $< 30,000$ /ไมโครลิตร ผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาที่กำหนดเนื่องจากมีจำนวนเกล็ดเลือด  $> 200,000$ /ไมโครลิตร จัดเป็นผู้ที่ตอบสนองต่อยา แต่ผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากเหตุผลอื่นจะจัดเป็นผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาโดยไม่คำนึงถึงจำนวนเกล็ดเลือด ผู้ป่วยทั้งหมด 114 รายที่เคยได้รับการรักษา ITP มาก่อนถูกสุ่ม 2:1 โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 76 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 38 ราย

ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ตอบสนองต่อการรักษา 59% ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกตอบสนองต่อการรักษา 16% ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade มีโอกาสในการตอบสนองมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 9 เท่า (OR: 9.6 (95% CI: 3.31, 27.86),  $p < 0.001$ ) ที่ baseline มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 61% และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 66% เกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรง (ระดับ 1-4) ในวันที่ 43 ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 39% และในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 60% มีเลือดออก การวิเคราะห์ในช่วงของการให้ยาโดยใช้ repeated measures model สำหรับ binary data ยืนยันว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade มีเลือดออก (ระดับ 1-4) ที่เวลาใดๆ ขณะที่ได้รับยา (วันที่ 8 จนถึงวันที่ 43) เป็นสัดส่วนน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (OR=0.49, 95% CI: 0.26, 0.89,  $p = 0.021$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade 1 ราย เกิด hemostatic challenge อย่างน้อย 1 ครั้งขณะทำการศึกษา

ในการศึกษา RAISE และ TRA10773B การตอบสนองต่อยา Revolade และยาหลอกเป็นไปในทำนองเดียวกัน โดยไม่คำนึงถึงสถานะของการตัดม้าม ยาที่ใช้ในการรักษา ITP ที่ baseline และจำนวนเกล็ดเลือดที่ baseline ( $\leq 15,000$ /ไมโครลิตร,  $> 15,000$ /ไมโครลิตร) ขณะสุ่มตัวอย่าง

## การศึกษาแบบเปิดฉลาก

### TRA108057 (REPEAT):

การศึกษา TRA108057 เป็นการศึกษาแบบเปิดฉลาก และมีการให้ยาซ้ำ เพื่อประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และความสม่ำเสมอในการตอบสนองต่อยาเมื่อมีการให้ยา Revolade ซ้ำในระลอกสั้นอย่างไม่สม่ำเสมอเป็นเวลา 3 รอบในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษา ITP มาก่อน โดย 1 รอบการรักษามีระยะเวลาการให้ยา 6 สัปดาห์ และตามด้วยระยะเวลาที่หยุดยา 4 สัปดาห์ ช่วงเวลาที่ให้ยาและหยุดยากำหนดโดยจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วย ผู้ป่วยจะหยุดยาชั่วคราวเมื่อจำนวนเกล็ดเลือด  $>200,000$ /ไมโครลิตร หรือเมื่อครบ 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะเริ่มการรักษาในรอบถัดไปเมื่อจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $20,000$ /ไมโครลิตร หรือเมื่อหยุดยาครบ 4 สัปดาห์ จุดยุติปฐมภูมิคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือด  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร และอย่างน้อย 2 เท่าจาก baseline ในรอบการรักษาที่ 2 หรือ 3 โดยมีการตอบสนองเช่นนี้ในรอบการรักษาที่ 1 ด้วย

### ตารางที่ 17 การประเมินและการตอบสนองของผู้ป่วยในการศึกษา TRA108057

	Revolade 50 มก. (N=66)
ผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ในรอบการรักษาที่ 1, n	65
ผู้ป่วยที่ตอบสนองในรอบการรักษาที่ 1, n (%)	52 (80)
ผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ในรอบการรักษาที่ 2 หรือ 3, n	52
ผู้ป่วยที่ตอบสนองในรอบการรักษาที่ 1 และ 2 หรือ 3, n (%)	45 (87)
สัดส่วน	0.87
สัดส่วนที่ความเชื่อมั่น 95% CI (Exact Methods)	(0.74, 0.94)

ในผู้ป่วย 52 รายที่ตอบสนองในรอบการรักษาที่ 1 ผู้ป่วย 33 ราย (63%) มีจำนวนเกล็ดเลือด  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร และอย่างน้อย 2 เท่าจาก baseline ในวันที่ 8 ในรอบการรักษาที่ 1 และในวันที่ 15 ผู้ป่วย 37 ราย (79%) จากผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ 47 ราย มีการตอบสนองเช่นกัน

การเกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรง (WHO ระดับ 1-4) และเกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (WHO ระดับ 2-4) ในระหว่างการรักษาลดลงในแต่ละรอบการรักษา ที่ baseline ของรอบการรักษาที่ 1 ผู้ป่วย 50% และ 19% เกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรงและเกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิกตามลำดับ ในวันที่ 43 ของรอบการรักษาที่ 1 สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกลดลง ผู้ป่วย 12% และ 0% เกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรงและเกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งในการรักษารอบถัดไปให้ผลเช่นเดียวกัน

ผู้ป่วย 8 ราย ประสบความสำเร็จในการจัดการ hemostatic challenge จำนวน 10 ครั้ง โดยไม่ต้องใช้การรักษาเพิ่มเติมเพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือด และไม่มีเลือดออกโดยไม่คาดคิด

TRA105325 (EXTEND):

การศึกษา TRA105325 เป็นการศึกษาแบบเปิดฉลากแบบ extension เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา Revolade ในผู้ป่วย ITP อย่างน้อย 6 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัย และเคยเข้าร่วมในการศึกษาเกี่ยวกับยา Revolade มาก่อน ในการศึกษาที่ผู้ป่วยสามารถปรับขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา และสามารถลดหรือเลิกใช้ยาอื่นที่ใช้รักษา ITP ได้

ผู้ป่วย ITP ได้รับ Revolade 302 ราย ผู้ป่วย 218 รายได้รับยาจนครบ 1 ปี ผู้ป่วย 180 ราย ได้รับยาจนครบ 2 ปี ผู้ป่วย 107 ราย ได้รับยาจนครบ 3 ปี ผู้ป่วย 75 ราย ได้รับยาจนครบ 4 ปี ผู้ป่วย 34 ราย ได้รับยาจนครบ 5 ปี และผู้ป่วย 18 ราย ได้รับยาจนครบ 6 ปี ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือดที่ baseline ก่อนได้รับ Revolade คือ 19,000/ไมโครลิตร ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือดที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6 และ 7 ปี คือ 85,000/ไมโครลิตร, 85,000/ไมโครลิตร, 105,000/ไมโครลิตร, 64,000/ไมโครลิตร, 75,000/ไมโครลิตร, 119,000/ไมโครลิตร และ 76,000/ไมโครลิตร ตามลำดับ ค่ามัธยฐานของขนาดยา Revolade ที่ได้รับในแต่ละวันหลังจาก 6 เดือนที่ทำการรักษาคือ 50 มก. (n=74)

ที่ baseline ผู้ป่วย 59% เกิดเลือดออกทุกระดับความรุนแรง (WHO ระดับ 1-4) และผู้ป่วย 18% เกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกและผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลดลงจาก baseline ประมาณ 50% จากการประเมินส่วนใหญ่จนถึง 1 ปี

ผู้ป่วย 101 ราย ที่รับยาเพื่อรักษา ITP ที่ baseline เข้าร่วมการศึกษา EXTEND ผู้ป่วย 39 รายสามารถหยุดการรักษาถาวร หรือลดยาที่ใช้รักษา ITP ได้อย่างน้อย 1 ชนิดโดยไม่ต้องทำการรักษาเพื่อช่วยชีวิต 65% ของผู้ป่วยเหล่านี้ยังคงหยุดยา หรือลดขนาดยาต่อไปอีกเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์ 61% ของผู้ป่วยหยุดยารักษา ITP อย่างสมบูรณ์อย่างน้อย 1 ชนิดจาก baseline และ 55% ของผู้ป่วยหยุดยารักษา ITP อย่างถาวรในทุกชนิดจาก baseline โดยที่ไม่ต้องได้รับการรักษาอื่นอีก

ผู้ป่วย 24 รายเกิด hemostatic challenge อย่างน้อย 1 ครั้งในระหว่างการศึกษา ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีเลือดออกอย่างไม่คาดคิดที่สัมพันธ์กับการศึกษา

**ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 1 ถึง 17 ปี)**

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Revolade ในผู้ป่วยเด็กที่เคยได้รับการรักษา ITP มาก่อน 2 การศึกษา

## การศึกษาแบบปกปิดสองทาง ความคุมด้วยยาหลอก

*TRAI15450 (PETIT2):*

จุดยุติปฐมภูมิ คือ การตอบสนองที่คงอยู่ โดยอาศัยสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade เปรียบเทียบกับ ยาหลอก ที่มีจำนวนเกล็ดเลือด  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ จาก 8 สัปดาห์ (โดยไม่ได้รับการรักษาเพื่อช่วยชีวิต) ระหว่างสัปดาห์ที่ 5 ถึง 12 ในช่วงการสุ่มแบบปกปิดสองทาง ผู้ป่วยมีการไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการกลับเป็นซ้ำ อย่างน้อย 1 ครั้งภายหลังจากที่ได้รับการรักษา ITP ก่อนหน้า หรือไม่สามารถรับการรักษา ITP อื่นได้อย่างต่อเนื่องด้วยเหตุผลทางการแพทย์และมีจำนวนเกล็ดเลือด  $< 30,000$ /ไมโครลิตร ผู้ป่วย 92 รายถูกสุ่มเป็น 3 cohort strata ตามอายุ (2:1) ให้ได้รับ Revolade (n=63) หรือยาหลอก (n=29) ขนาดยา Revolade สามารถปรับตามจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย

โดยสรุป ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade (40%) ที่บรรลุจุดยุติปฐมภูมิ มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (3%) อย่างมีนัยสำคัญ (OR: 18.0 (95% CI: 2.3, 140.9),  $p < 0.001$ ) ซึ่งให้ผลคล้ายกันทั้ง 3 cohort ตามอายุ (โปรดดูตารางที่ 18)

ตารางที่ 18 อัตราการตอบสนองของจำนวนเกล็ดเลือดที่คงอยู่ตาม cohort ของอายุในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ITP อย่างน้อย 12 เดือนนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัย

	Revolade n/N (%) [95% CI]	ยาหลอก n/N (%) [95% CI]
Cohort 1 (12-17 ปี)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Cohort 2 (6-11 ปี)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Cohort 3 (1-5 ปี)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade (75%) มีการตอบสนองของเกล็ดเลือด (จำนวนเกล็ดเลือด  $> 50,000$ /ไมโครลิตร ระหว่าง 12 สัปดาห์แรกของการรักษาโดยไม่ได้รับการรักษาเพื่อช่วยชีวิต) มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (21%) อย่างมีนัยสำคัญ (OR: 11.7 (95% CI: 4.0, 34.5),  $p < 0.001$ ) ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Revolade ในช่วง 24 สัปดาห์ที่เป็นการศึกษาแบบเปิดฉลาก (80%) มีสัดส่วนใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Revolade ในช่วงการสุ่มของการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ที่ต้องการการรักษาเพื่อช่วยชีวิตในช่วงการสุ่มมีจำนวนทางสถิติน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (19% (12/63) vs. 24% (7/29),  $p = 0.032$ )

ขณะเริ่มต้น 71% ของผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade และ 69% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีรายงานการเกิดเลือดออก (WHO ระดับ 1-4) ในสัปดาห์ที่ 12 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ที่เกิดเลือดออกลดลงครึ่งหนึ่งจากตอนเริ่มต้น (36%) และ 55% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีรายงานการเกิดเลือดออก ผู้ป่วยสามารถลดหรือหยุดการรักษา ITP ตอนเริ่มต้นได้ในช่วงของการศึกษาที่มีการเปิดฉลากเท่านั้น และ 53% (8/15) ของผู้ป่วยสามารถลด (n=1) หรือหยุดการรักษา ITP ตอนเริ่มต้น (n=7) โดยเฉพาะ corticosteroids โดยไม่ต้องการการรักษาเพื่อช่วยชีวิต

*TRAI08062 (PETIT):*

จุดยุติปฐมภูมิ คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือด  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร อย่างน้อย 1 ครั้ง ระหว่างสัปดาห์ที่ 1 และ 6 ในช่วงการสุ่ม ผู้ป่วยมีการไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการกลับเป็นซ้ำอย่างน้อย 1 ครั้งภายหลังจากที่ได้รับการรักษา ITP ก่อนหน้า โดยมีจำนวนเกล็ดเลือด  $< 30,000$ /ไมโครลิตร (n=67) ในช่วงการสุ่ม ผู้ป่วยถูกสุ่มเป็น 3 cohort strata ตามอายุ (2:1) ให้ได้รับ Revolade (n=45) หรือยาหลอก (n=22) ขนาดยา Revolade สามารถปรับตามจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย

โดยสรุป ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade (62%) ที่บรรลุจุดยุติปฐมภูมิ มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (32%) อย่างมีนัยสำคัญ (OR: 4.3 (95% CI: 1.4, 13.3), p = 0.011) ตารางที่ 19 แสดงผลการตอบสนองของทั้ง 3 cohort ตามอายุ

**ตารางที่ 19** อัตราการตอบสนองของจำนวนเกล็ดเลือดในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ITP อย่างน้อย 6 เดือน นับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัย

	<b>Revolade</b> <b>n/N (%)</b> <b>[95% CI]</b>	<b>ยาหลอก</b> <b>n/N (%)</b> <b>[95% CI]</b>
Cohort 1 (12-17 ปี)	10/16 (62%) [35%, 85%]	0/8 (0%) [N/A]
Cohort 2 (6-11 ปี)	12/19 (63%) [44%, 90%]	3/9 (33%) [7%, 70%]
Cohort 3 (1-5 ปี)	6/10 (60%) [26%, 88%]	4/5 (80%) [28%, 99%]

ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade (36%) มีการตอบสนองของเกล็ดเลือด (จำนวนเกล็ดเลือด  $> 50,000$ /ไมโครลิตร อย่างน้อย 60% ของการประเมินระหว่างสัปดาห์ที่ 2 และ 6) มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (0%) อย่างมีนัยสำคัญ (OR: 5.8 (95% CI: 1.2, 28.9), p = 0.002)

ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ที่ต้องการการรักษาเพื่อช่วยชีวิตในช่วงการสุ่มมีจำนวนทางสถิติน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (13% (6/45) vs. 50% (11/22),  $p = 0.002$ )

ที่ baseline 77.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade และ 81.8% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีรายงานการเกิดเลือดออก (WHO ระดับ 1-4) ในสัปดาห์ที่ 6 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ที่เกิดเลือดออกลดลงเป็น 22.2% และ 72.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีรายงานการเกิดเลือดออก

ผู้ป่วยสามารถลดหรือหยุดการรักษา ITP ตอนเริ่มต้นได้ในช่วงของการศึกษาที่มีการเปิดฉลากเท่านั้น และ 46% (6/13) ของผู้ป่วยสามารถลด ( $n = 3$ ) หรือหยุดการรักษา ITP ตอนเริ่มต้น ( $n = 3$ ) โดยเฉพาะ corticosteroids โดยไม่ต้องการการรักษาเพื่อช่วยชีวิต

### การศึกษาตัวอักษรชนิดเรอริงที่เกี่ยวข้องกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

มีการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Revolade สำหรับการรักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV ในการศึกษาแบบ สุ่ม ปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอกจำนวน 2 การศึกษา ENABLE 1 ใช้ peginterferon alfa-2a ร่วมกับ ribavirin สำหรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และ ENABLE 2 ใช้ peginterferon alfa-2b ร่วมกับ ribavirin ในทั้งสองการศึกษา ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือด  $<75,000$ /ไมโครลิตร ได้เข้าร่วมการศึกษาและถูกแบ่งกลุ่มตามจำนวนเกล็ดเลือด ( $<50,000$ /ไมโครลิตร และ  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร ถึง  $<75,000$ /ไมโครลิตร) และได้รับการตรวจคัดกรอง HCV RNA ( $<800,000$  IU/มล. และ  $\geq 800,000$  IU/มล.) และ HCV genotype (genotype 2/3 และ genotype 1/4/6)

การศึกษานี้ประกอบด้วย 2 ระยะคือ ระยะก่อนให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสและระยะการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในระยะก่อนให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสผู้ป่วยได้รับ Revolade แบบเปิดเพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดเป็น  $\geq 90,000$ /ไมโครลิตร สำหรับ ENABLE 1 และ  $\geq 100,000$ /ไมโครลิตร สำหรับ ENABLE 2 มีการให้ Revolade ที่ขนาดยาเริ่มต้น 25 มก. วันละครั้ง นาน 2 สัปดาห์ และเพิ่มขนาดยาขึ้นครั้งละ 25 มก. ตลอดช่วง 2-3 สัปดาห์ เพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดที่ต้องการสำหรับการศึกษาระยะที่ 2 ระยะเวลาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถได้รับ Revolade แบบเปิดฉลากคือ 9 สัปดาห์ หากจำนวนเกล็ดเลือดเพียงพอแล้วผู้ป่วยจะถูกสุ่ม (2:1) ให้ Revolade ที่ขนาดยาเดิมขณะสิ้นสุดระยะก่อนให้การรักษาหรือให้ยาหลอก Revolade ให้ร่วมกับยาต้านไวรัสตามรายละเอียดการรักษาในแต่ละเอกสารกำกับยาเป็นเวลานานจนถึง 48 สัปดาห์

จุดยุติปฐมภูมิประสิทธิผลสำหรับการศึกษาทั้งสองคือ การตอบสนองทางไวรัสวิทยาที่คงอยู่นาน (sustained virological response – SVR) ซึ่งกำหนดเป็นเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ HCV-RNA ที่สัปดาห์ที่ 24 หลังจากสิ้นสุดช่วงให้การรักษาตามแผนการ ประมาณ 70% ของผู้ป่วยเป็น genotype 1/4/6 และ 30% เป็น genotype 2/3 ประมาณ 31% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษา HCV มาก่อนซึ่งส่วนใหญ่เป็น pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือดที่ baseline (ประมาณ

60,000/ไมโครลิตร) ใกล้เคียงกันในทุกกลุ่มการรักษา ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จำนวนเกล็ดเลือดถึงเป้าหมาย คือ  $\geq 90,000$ /ไมโครลิตร (ENABLE 1) หรือ  $\geq 100,000$ /ไมโครลิตร (ENABLE 2) คือ 2 สัปดาห์

ในการศึกษา HCV ทั้งสองการศึกษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade แล้วบรรลุผล SVR มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก (โปรดดู ตารางที่ 20) ผู้ป่วยที่ได้รับ Revolade ที่ต้องลดขนาดยาต้านไวรัสมีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ต้องลดขนาดยาต้านไวรัสเป็น 45% สำหรับ Revolade เปรียบเทียบกับ 27% สำหรับยาหลอก มีผู้ป่วยจำนวนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญที่ได้รับ Revolade ที่ต้องหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสก่อนกำหนดเมื่อเทียบกับยาหลอก (45% เทียบกับ 60 %,  $p = <0.0001$ ) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับ Revolade (76%) มีจำนวนเกล็ดเลือดอย่างน้อยเป็น  $\geq 50,000$ /ไมโครลิตร เปรียบเทียบกับ 19% สำหรับยาหลอก สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (20%) ที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำสุดลดลงไปต่ำกว่า 25,000/ไมโครลิตร ในระหว่างการรักษามีมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Revolade (3%) กลุ่มที่ได้รับ Revolade มีอัตรา SVR ในผู้ป่วยที่มี viral loads ( $>800,000$ ) สูงเป็น 18% เทียบกับ 8% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผู้ป่วยจำนวนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญที่บรรลุผลสำเร็จของยาต้านไวรัส คือ early virologic response (EVR), complete early virologic response (cEVR), end of treatment response (ETR) และการตอบสนองทางไวรัสวิทยายังคงอยู่ที่สัปดาห์ที่ 12 ของการติดตามผล (SVR12) เมื่อได้รับการรักษาด้วย Revolade

**ตารางที่ 20 การตอบสนองทางไวรัสวิทยาในการศึกษา ENABLE 1 และ ENABLE 2**

	ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
ระยะก่อนให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัส	N=715		N=805	
% ที่บรรลุเป้าหมายของจำนวนเกล็ดเลือดและเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัส <sup>c</sup>	95%		94%	
	Revolade	ยาหลอก	Revolade	ยาหลอก
ระยะการรักษาด้วยยาต้านไวรัส	N=450	N=232	N=506	N=253
	%	%	%	%
SVR <sup>d</sup> โดยรวม	23	14	19	13
HCV Genotype 2,3	35	24	34	25
HCV Genotype 1,4,6	18	10	13	7
EVR <sup>d</sup> โดยรวม	66	50	62	41
HCV Genotype 2,3	84	67	83	56
HCV Genotype 1,4,6	58	41	53	34

a Revolade ให้ร่วมกับ peginterferon alfa-2a (180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง นาน 48 สัปดาห์ สำหรับ genotype 1 หรือ 4; 24 สัปดาห์ สำหรับ genotype 2 หรือ 3) ร่วมกับ ribavirin (800-1200 มก. วันละครั้ง แบ่งเป็น 2 ครั้ง ให้โดยการรับประทาน)

b Revolade ให้ร่วมกับ peginterferon alfa-2b (1.5 ไมโครกรัม/กก. สัปดาห์ละครั้ง นาน 48 สัปดาห์ สำหรับ genotype 1; 24 สัปดาห์ สำหรับ genotype 2 หรือ 3) ร่วมกับ ribavirin (800-1400 มก. ให้โดยการรับประทาน)

c เป้าหมายของจำนวนเกล็ดเลือดคือ  $\geq 90,000$ /ไมโครลิตร สำหรับ ENABLE 1 และ  $\geq 100,000$ /ไมโครลิตร สำหรับ ENABLE 2

d ค่า *P* value <0.05 สำหรับ Revolade เทียบกับยาหลอก

### **การศึกษาในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน (naïve SAA)**

มีการให้ Revolade ร่วมกับ horse antithymocyte globulin (h-ATG) และ cyclosporine ในการศึกษาแบบเปิดฉลาก มีกลุ่มเดียว ในหนึ่งศูนย์ sequential cohort ผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน (เช่น ATG, alemtuzumab หรือ cyclophosphamide ในขนาดสูง) แต่ละ cohorts มีความแตกต่างกันของวันที่เริ่มการรักษา ระยะเวลาของการให้ Revolade และการเริ่มต้นให้การรักษาด้วย cyclosporine ในขนาดต่ำ (ขนาดยาปรับประคับประคอง) สำหรับผู้ป่วยที่มีตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่ 6 เดือน ผู้ป่วยทั้งหมด 153 ราย ได้รับ Revolade ใน sequential cohorts:

- ให้ยา Revolade ในวันที่ 14 ถึงเดือนที่ 6 (D14-M6) ร่วมกับ h-ATG และ cyclosporine (รูปแบบการให้ยา Cohort 1, n=30)
- ให้ยา Revolade ในวันที่ 14 ถึงเดือนที่ 3 (D14-M3) ร่วมกับ h-ATG และ cyclosporine (รูปแบบการให้ยา Cohort 2, n=31) ผู้ป่วยจำนวนครึ่งหนึ่งมีความเหมาะสมที่จะได้รับ cyclosporine ในขนาดต่ำ (ขนาดยาปรับประคับประคอง) หากผู้ป่วยมีการตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่ 6 เดือน
- ให้ยา Revolade ในวันที่ 1 ถึงเดือนที่ 6 (D1-M6) ร่วมกับ h-ATG และ cyclosporine (รูปแบบการให้ยา Cohort 3, n=92) ผู้ป่วยทั้งหมดเหมาะสมที่จะได้รับ cyclosporine ในขนาดต่ำ (ขนาดยาปรับประคับประคอง) หากผู้ป่วยมีการตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่ 6 เดือน

ขนาดยาเริ่มต้นของ Revolade สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปี คือ 150 มก. วันละครั้ง (ขนาดยา 75 มก. สำหรับชาวเอเชียตะวันออกและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้) สำหรับผู้ป่วยอายุ 6 ถึง 11 ปี คือ 75 มก. วันละครั้ง (ขนาดยา 37.5 มก. สำหรับชาวเอเชียตะวันออกและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้) และ สำหรับผู้ป่วยอายุ 2 ถึง 5 ปี คือ 2.5 มก./กก. วันละครั้ง (ขนาดยาที่ลดลงเป็น 1.25 มก./กก. สำหรับชาวเอเชียตะวันออกและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้) ให้ลดขนาดยา Revolade ลงหากจำนวนเกล็ด

เลือดมากกว่า 200,000/ไมโครลิตร หยุดชั่วคราวและลดขนาดยาหากจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 400,000/ไมโครลิตร

ผู้ป่วยทุกรายได้รับ h-ATG 40 มก./กก./วัน ในวันที่ 1 ถึง 4 ของช่วงเวลารักษา 6 เดือน และ cyclosporine 6 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 เดือนในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป หรือ 12 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 เดือนในผู้ป่วยอายุ 2 ถึง 11 ปี ผู้ป่วย 15 รายใน cohort Revolade D14-M3 และผู้ป่วยทุกรายใน cohort Revolade D1-M6 ที่มีการตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่ 6 เดือน ได้รับ cyclosporine ขนาดปรับประคอง 2 มก./กก./วัน เป็นเวลาเพิ่มเติมอีก 18 เดือน

ข้อมูลจากการให้ Revolade ในวันที่ 1 ถึงเดือนที่ 6 ร่วมกับ h-ATG และ cyclosporine ที่แนะนำ (รูปแบบการให้ยา Cohort 3) ดังแสดงต่อไปนี้เป็นการศึกษา cohort ที่มีอัตราการตอบสนองอย่างสมบูรณ์สูงที่สุด

ใน Revolade D1-M6 cohort ค่ามัธยฐานของอายุคือ 28.0 ปี (พิสัย 5 ถึง 82 ปี) 16.3% และ 28.3% ของผู้ป่วยอายุ  $\geq 65$  ปี และ  $< 18$  ปี ตามลำดับ ผู้ป่วย 45.7% เป็นเพศชาย และผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชาวผิวขาว (62.0%)

ประสิทธิผลของ Revolade ในการให้ร่วมกับ h-ATG และ cyclosporine แสดงให้เห็นจากการตอบสนองทางโลหิตวิทยาสมบูรณ์ที่ 6 เดือน การตอบสนองที่สมบูรณ์หมายถึงมีการตอบสนองทางโลหิตวิทยาทั้ง 3 พารามิเตอร์ โดยตรวจเลือด 2 ครั้งติดต่อกัน ห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์: absolute neutrophil count (ANC)  $> 1,000$ /ไมโครลิตร จำนวนเกล็ดเลือด  $> 100,000$ /ไมโครลิตร และค่าฮีโมโกลบิน  $> 10$  กรัม/เดซิลิตร การตอบสนองบางส่วนคือ จำนวนเม็ดเลือดไม่ถึงเกณฑ์มาตรฐานสำหรับภาวะเม็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรงในโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงเทียบเท่ากับค่า 2 ค่าต่อไปนี้เป็นโดยจำนวนเม็ดเลือด 2 ครั้งติดต่อกัน ห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์: ANC  $> 500$ /ไมโครลิตร จำนวนเกล็ดเลือด  $> 20,000$ /ไมโครลิตร หรือจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ยังเติบโตไม่เต็มที่ (reticulocyte count)  $> 60,000$ /ไมโครลิตร

**ตารางที่ 21 ประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรง ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน (naïve SAA)**

	<b>Rev D1-M6 + h-ATG + cyclosporine</b> N=92
<b>เดือนที่ 3, n<sup>a</sup></b>	<b>88</b>
การตอบสนองโดยรวม, n (%)	66 (75.0)
[95% CI]	[64.6, 83.6]
การตอบสนองสมบูรณ์, n (%)	24 (27.3)
[95% CI]	[18.3, 37.8]

	<b>Rev D1-M6 + h-ATG + cyclosporine</b> N=92
<b>เดือนที่ 6, n<sup>a</sup></b>	<b>87</b>
การตอบสนองโดยรวม, n (%) [95% CI]	69 (79.3) [69.3, 87.3]
การตอบสนองสมบูรณ์, n (%) [95% CI]	38 (43.7) [33.1, 54.7]
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการ ตอบสนองโดยรวม, n <sup>b</sup> เดือน (95% CI)	70 24.3 (21.4, NE)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการ ตอบสนองสมบูรณ์, n <sup>b</sup> เดือน (95% CI)	46 24.3 (23.0, NE)
<p><sup>a</sup>จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินที่ 3 หรือ 6 เดือนหรือออกจากการศึกษาไปก่อน เป็นตัวหารในการคำนวณเปอร์เซ็นต์</p> <p><sup>b</sup>จำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนอง ณ เวลาใดๆ</p> <p>NE=ไม่สามารถประเมินได้</p>	

อัตราการตอบสนองโดยรวมและอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ทางโลหิตวิทยาที่ 1 ปี (N=78) คือ 56.4% และ 38.5% ที่ 2 ปี (N=62) คือ 38.7% และ 30.6% ตามลำดับ

#### ผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วย อายุ 2 ถึง 17 ปี จำนวน 37 ราย ได้เข้าร่วมการศึกษาแบบกลุ่มเดียว sequential cohort จากผู้ป่วย 36 รายที่ได้รับการประเมินที่ 6 เดือนหรือออกจากการศึกษาไปก่อน อัตราการตอบสนองที่สมบูรณ์ที่ 6 เดือนคือ 30.6% (0/2 ราย ในผู้ป่วยอายุ 2 ถึง 5 ปี 1/12 ราย ในผู้ป่วยอายุ 6 ถึง 11 ปี และ 10/22 ราย ในผู้ป่วยอายุ 12 ถึง 17 ปี) และอัตราการตอบสนองโดยรวมที่ 6 เดือนคือ 72.2% (2/2 ราย ในผู้ป่วยอายุ 2 ถึง 5 ปี 7/12 ราย ในผู้ป่วยอายุ 6 ถึง 11 ปี และ 17/22 ราย ในผู้ป่วยอายุ 12 ถึง 17 ปี) จากผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ 25 ราย ใน Revolade D1-M6 cohort อัตราการตอบสนองที่สมบูรณ์ที่ 6 เดือน คือ 28% (7/25 ราย) และอัตราการตอบสนองโดยรวมที่ 6 เดือน คือ 68.0%

## โรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงซึ่งมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (refractory SAA)

มีการศึกษา Revolade ในทางคลินิกในหนึ่งศูนย์ แบบเปิดฉลาก มีหนึ่งกลุ่ม ในผู้ป่วย 43 รายที่เป็นโรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อขั้นรุนแรงซึ่งมีการตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอย่างน้อยหนึ่งการรักษา และมีจำนวนเกล็ดเลือด  $\leq 30,000$ /ไมโครลิตร

ให้ Revolade ในขนาดยาเริ่มต้นที่ 50 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ และเพิ่มในช่วงเวลา 2 สัปดาห์ จนถึงขนาดยาสูงสุดที่ 150 มก. วันละครั้ง จุดยุติปฐมภูมิคือการตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่ประเมินหลังจาก 12 สัปดาห์ของการรักษาด้วย Revolade

หยุดให้ Revolade หลังจาก 16 สัปดาห์ หากไม่พบการตอบสนองทางโลหิตวิทยาหรือพบต้องมีการถ่ายเลือด ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องในระยะขยายการศึกษา

การตอบสนองทางโลหิตวิทยาคือการเข้าเกณฑ์ต่อไปนี้หนึ่งหรือมากกว่า: 1) จำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น 20,000/ไมโครลิตร จาก baseline หรือจำนวนเกล็ดเลือดคงที่โดยไม่ต้องพึ่งพาการถ่ายเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์; 2) ฮีโมโกลบินเพิ่ม  $>1.5$  ก./เดซิลิตร (สำหรับผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินก่อนการรักษา  $<9$  ก./เดซิลิตร) หรือ การถ่ายเม็ดเลือดแดงลดลงอย่างน้อย 4 หน่วยเป็นเวลา 8 สัปดาห์ต่อเนื่องกัน; 3) ค่า absolute neutrophil count (ANC) เพิ่มขึ้น 100% (สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า ANC ก่อนการรักษา  $<500$ /ไมโครลิตร) หรือค่า ANC เพิ่มขึ้น  $>500$ /ไมโครลิตร

ประชากรที่ได้รับการรักษามีอายุเฉลี่ย 45 ปี (พิสัย 17 ถึง 77 ปี) และ 56% ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย ณ ที่ baseline จำนวนเกล็ดเลือดเฉลี่ยคือ 20,000/ไมโครลิตร ฮีโมโกลบินเท่ากับ 8.4 ก./เดซิลิตร และค่า ANC เท่ากับ 580/ไมโครลิตร ผู้ป่วย 86% พึ่งพาการถ่ายเม็ดเลือดแดง และ 91% พึ่งพาการถ่ายเกล็ดเลือด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (84%) ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาอย่างน้อย 2 ครั้ง ผู้ป่วยมีความผิดปกติของโครโมโซมที่ baseline

ผู้ป่วยทั้งหมด 17 ราย (40%) มีการตอบสนองทางโลหิตวิทยาอย่างน้อย 1 ค่าในการประเมินการตอบสนองปฐมภูมิ (95% CI: 25, 56)

พบการตอบสนองหลายค่า ในผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา 4 รายจากจำนวน 17 ราย (24%) ณ การประเมินการตอบสนองครั้งแรก และใน 9 รายจากจำนวน 17 ราย (53%) ณ การประเมินครั้งสุดท้าย จากผู้ป่วย 5 รายที่มีตัวตอบสนองของการสร้างเม็ดเลือด 3 ค่า เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์และค่อยๆ ลดขนาดยา Revolade ผู้ป่วยทั้ง 5 รายสามารถคงการตอบสนองของการสร้างเม็ดเลือด 3 ค่าตั้งแต่หยุดการรักษา ค่ามัธยฐานของเวลาในการติดตามคือ 20.6 เดือน (พิสัย 5.7 ถึง 22.5 เดือน)

ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาส่วนใหญ่มีจำนวนเกล็ดเลือดตามเกณฑ์ (65%) ตามด้วย neutrophil และ ฮีโมโกลบิน (47% และ 18% ตามลำดับ) ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา 15 รายที่มีการประเมินการ

ตอบสนองอย่างน้อย 2 ครั้งได้รับการประเมินช่วงเวลาที่ใช้ในการตอบสนอง และมีค่ามัธยฐานของเวลาในการตอบสนองคือ 12.0 เดือน

ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา 9 ราย จาก 17 ราย มีการตอบสนองที่ดีที่สุดหลายค่า จากผู้ป่วย 14 รายที่ต้องรับการรักษาต่อ (extention) ผู้ป่วย 7 รายมีการตอบสนองดีขึ้นมากกว่า 1 ค่าจากการได้รับการรักษาต่อ: ผู้ป่วย 5 รายที่มีการตอบสนอง 1 ค่า มีการตอบสนองดีขึ้นเป็นหลายค่า (2 ค่าหรือ 3 ค่า) ผู้ป่วย 2 รายที่มีการตอบสนอง 2 ค่า มีการตอบสนองดีขึ้นเป็น 3 ค่า ผู้ป่วย 3 รายจาก 4 รายที่มีการตอบสนอง 2 ค่า มีระดับฮีโมโกลบินดีขึ้น (1.5 กรัม/เดซิลิตร); อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้มีฮีโมโกลบินที่ baseline มากกว่า 9 กรัม/เดซิลิตร จึงไม่นับว่ามีการตอบสนองของ erythroid

ระยะเวลานานที่สุดที่ไม่ต้องถ่ายเกล็ดเลือดในผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษามีพิสัยจาก 8 ถึง 1,190 วัน โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 287 วัน ระยะเวลานานที่สุดที่ไม่ต้องถ่ายเม็ดเลือดแดงในผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษามีพิสัยจาก 15 ถึง 1,190 วัน โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 266 วัน

จากผู้ป่วย 5 รายที่มีตัวตอบสนองของการสร้างเม็ดเลือด 3 ค่า เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์และค่อยๆลดขนาดยา Revolade ผู้ป่วยทั้ง 5 รายสามารถคงการตอบสนองของการสร้างเม็ดเลือด 3 ค่าตั้งแต่หยุดการรักษา ค่ามัธยฐานของเวลาในการติดตามคือ 20.6 เดือน (พิสัย 5.7 ถึง 22.5 เดือน)

### ข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก

#### เภสัชวิทยาความปลอดภัยและความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำ

พบการเกิดต่อกระดูกที่สัมพันธ์กับการรักษาในสัตว์กัดแทะ (rodent) ซึ่งขึ้นกับขนาดยาและเวลาที่ใช้การรักษา ขนาดยาที่  $\geq 6$  เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับคิดตามค่า AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และ 3 เท่า ของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับคิดตามค่า AUC ในผู้ป่วย HCV ที่ 100 มก./วัน พบต่อกระดูกในหนู mice หลังได้รับยา 6 สัปดาห์ และในหนู rat หลังได้รับยา 28 สัปดาห์ ขนาดยาที่  $\geq 4$  เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับคิดตามค่า AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และ 2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับคิดตามค่า AUC ในผู้ป่วย HCV ที่ 100 มก./วัน พบต่อกระดูกในหนู mice หลังได้รับยา 13 สัปดาห์ และในหนู rat หลังได้รับยา 39 สัปดาห์ การให้ยาในหนู rat อายุ น้อยที่ยังไม่หย่านมแม่จากวันที่ 4 ถึง 32 ในขนาดยาที่ไม่สามารถทนต่อยาได้ (เทียบเท่ากับมนุษย์อายุ 2 ปี เมื่อสิ้นสุดช่วงการให้ยา) พบว่าเกิดอาการชุนมัวของดวงตา (ไม่มีการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งดูทางกล้องจุลทรรศน์ (histology)) ที่ 9 เท่าของขนาดยาสูงสุดทางคลินิกของมนุษย์ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ITP ที่ 75 มก./วัน ตามค่า AUC อย่างไรก็ตามไม่พบการเกิดต่อกระดูกในหนู rat อายุ น้อยที่ได้รับยาในขนาดที่สามารถทนต่อยาได้ ที่ 5 เท่าของขนาดยาทางคลินิกของมนุษย์ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ITP ที่ 75 มก./วัน ตามค่า AUC ไม่พบต่อกระดูกในสุนัขหลังการรักษา 52 สัปดาห์ด้วยขนาดยา 2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และเทียบเท่ากับขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับในผู้ป่วย HCV ที่ 100 มก./วัน คิดตามค่า AUC (ดูหัวข้อ ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

พบความเป็นพิษต่อท่อไตจากการศึกษาในหนู mice และ rat ระหว่างได้รับยาเป็นเวลา 14 วัน ซึ่งพบในระดับที่โดยทั่วไปแล้วจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคและการตาย นอกจากนี้ยังพบความเป็นพิษต่อท่อไตในการศึกษาการเกิดมะเร็งในหนู mice จากการกินยาในขนาด 25, 75 และ 150 มก./กก./วัน เป็นเวลา 2 ปี ผลที่พบมีความรุนแรงน้อยลงที่ขนาดยาต่ำซึ่งแสดงผลจาก spectrum ของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นใหม่ ขนาดยาต่ำสุดที่ได้รับคือ 1.2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกของมนุษย์ตามค่า AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และ 0.6 เท่า ของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วย HCV ที่ 100 มก./วัน ไม่พบผลต่อไตในหนู rat หลังได้รับยา 28 สัปดาห์ หรือในสุนัขหลังได้รับยา 52 สัปดาห์ที่ขนาดยา 4 และ 2 เท่า ของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และ 2 เท่า และเทียบเท่ากับขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับในผู้ป่วย HCV ที่ 100 มก./วัน คิดตามค่า AUC

### **การก่อมะเร็งและการกลายพันธุ์**

Eltrombopag ไม่ก่อให้เกิดมะเร็งในหนู mice ที่ขนาดยา 75 มก./กก./วัน หรือในหนู rat ที่ขนาดยา 40 มก./กก./วัน (ได้รับยา 4 และ 5 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตาม AUC ในผู้ป่วยที่เป็น ITP ที่ 75 มก./วัน และ 2 เท่า ของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตาม AUC ในผู้ป่วยที่เป็น HCV ที่ 100 มก./วัน) eltrombopag ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ หรือ clastogenic ในการทดสอบการกลายพันธุ์ของแบคทีเรีย หรือใน 2 การทดสอบที่ทำ in vivo ในหนู rat (การศึกษาเกี่ยวกับ micronucleus และการสร้าง unscheduled DNA, 10 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับคิดตามค่า Cmax ในผู้ป่วยที่เป็น ITP ที่ 75 มก./วัน และ 7 เท่า ของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับในผู้ป่วยที่เป็น HCV ที่ 100 มก./วัน) ใน *in vitro* การทดสอบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนู mice eltrombopag เป็น marginally positive (ความถี่ของการกลายพันธุ์เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่า) จากการศึกษา *in vitro* และ *in vivo* ที่พบแสดงให้เห็นว่า eltrombopag ไม่ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษของยีนส์ในมนุษย์

### **ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์**

Eltrombopag ไม่ส่งผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ของสัตว์เพศเมีย ในหนู rat ที่ขนาดยาสูงถึง 20 มก./กก./วัน (2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วยที่เป็น ITP ที่ 75 มก./วัน และเทียบเท่ากับขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วยที่เป็น HCV ที่ 100 มก./วัน) eltrombopag ไม่ส่งผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ของหนู rat เพศผู้ที่ขนาดยาสูงถึง 40 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่ทำการทดลอง (3 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วย ITP ที่ 75 มก./วัน และ 2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่มนุษย์ได้รับตามค่า AUC ในผู้ป่วย HCV ที่ 100 มก./วัน) (ดูหัวข้อสตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์)

### **การศึกษาในสัตว์ทดลองอายุน้อย**

การให้ยาในหนู rat อายุน้อยที่ยังไม่หย่านมแม่ในขนาดยาที่ไม่สามารถทนต่อยาได้ พบว่าทำให้เกิดดวงตาขุ่นมัว อย่างไรก็ตาม การให้ยาในขนาดยาที่สามารถทนได้ ไม่พบว่าทำให้เกิดดวงตาขุ่นมัว (ดู

หัวข้อ ข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิก, เกษัชวิทยาความปลอดภัยและความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำ) ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในหนู rat อายุน้อยที่แสดงถึงความเสี่ยงของการเกิดพิษที่สูงขึ้นจากการรักษาด้วยยา eltrombopag ในผู้ป่วยเด็กเทียบกับผู้ใหญ่

### **ความเข้ากันไม่ได้**

ไม่มีข้อมูลความเข้ากันไม่ได้

### **อายุของยา**

โปรดดูวันหมดอายุบนภาชนะบรรจุ

### **การเก็บรักษา**

ดูที่กล่องบรรจุ

ไม่ควรใช้ Revolade หลังวันหมดอายุที่แสดงอยู่บนกล่อง

ต้องเก็บ Revolade ให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก

### **ลักษณะและการบรรจุ**

Revolade บรรจุในแผงชนิดออลูมิเนียม ฟอล์ด- ออลูมิเนียม ฟอล์ด แผงละ 14, 28 หรือ 84 เม็ด

ขนาดบรรจุแต่ละขนาดอาจมีไม่ครบในทุกประเทศ

### **ผู้ผลิต**

ดูบนบรรจุภัณฑ์

### **เอกสารกำกับยา**

ข้อมูลตีพิมพ์: มิถุนายน 2562

® = Registered trademark

**Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland**

บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด 689 อาคารภิรัช ทาวน์เวอร์แอนด์เอ็มควอเทียร์ ชั้น 25 ถนนสุขุมวิท แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110 โทรศัพท์ 02-080-0999