

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年12月26日

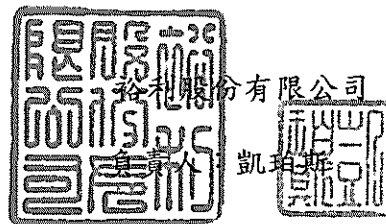
發文字號：111 裕字-第001948號

主旨：本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「AGRYLIN 0.5MG CAPSULES (安閣靈 0.5毫克膠囊)」仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「AGRYLIN 0.5MG CAPSULES (安閣靈 0.5毫克膠囊)(衛署罕藥輸字第000007號)承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號AS4962B起仿單變更，詳如附件。
- 三、仿單變更案於111年07月19日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1110800383A號。
- 四、除上述變更外，其餘成份、品質、療效、產地等均維持不變。
- 五、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文(變更說明)、衛生福利部核准函、仿單、仿單追蹤版



正本



台灣武田藥品工業股份有限公司

函

機關地址：110 台北市信義區松高路1 號17 樓

傳 真：(02)8789-2699

聯絡人及電話：陳亭宇 (02)8729-9050

電子信箱：tim.chen@takeda.com

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

中華民國 111 年 7 月 19 日

發文字號：台武文字第 111456 號

速別：普通

密等及解密條件或保密期限：

附件：衛生福利部核准函複本、仿單影本

主旨：Agrylin 0.5mg 品目仿單變更通知

說明：

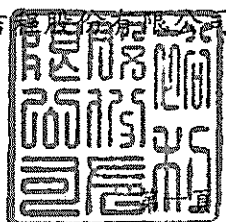
- 一、本公司品目 Agrylin 0.5mg 仿單變更通知(批號自 AS4962B 起)
- 二、此變更案於 111 年 7 月 19 日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第 1110800383A 號。
- 三、除上述變更外，其餘成份、品質、療效、產地等皆不變，敬請 貴公司通知相關醫療院所知悉。

總經理



正本：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

副本：



共一頁

變更說明如下 Description of changes :

項目 Item	原來品 Original	變更品 Revised
外盒 Carton	N/A	N/A
仿單 Package Insert	N/A	神經系統疾病：腦梗塞 格式變更請見仿單追蹤修訂版。 Please refer to PI with tracking for the formatting changes.

裝

訂

線

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)27878000 分機：7421

傳真：

電子郵件：

11073

台北市信義區松高路1號17樓

受文者：台灣武田藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國111年7月19日

發文字號：衛授食字第1110800383A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「安閣靈0.5毫克膠囊 (AGRYLIN 0.5MG CAPSULES)」(衛署罕藥輸字第000007號)仿單變更一案(案號：1110800383)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

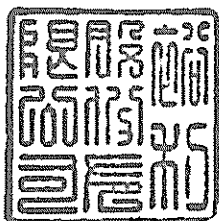
說明：

- 一、復貴公司111年1月10日台武文字第111003號藥品變更登記申請書及111年6月7日台武文字第111187號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人許弼凱聯絡，電話：(02)8170-6000轉525，Email: bkhsu820@cde.org.tw。

正本：台灣武田藥品工業股份有限公司

副本：

部長 薛瑞元



安閣靈 0.5 毫克膠囊

Agrylin 0.5mg Capsules

衛署准給字第 000007 號

本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每 1 顆膠囊含 0.5 毫克 anagrelide，相當於 0.61 毫克 anagrelide hydrochloride。

1.2 賦形劑

膠囊同時含非活性成分 anhydrous lactose、croscollidone、lactose monohydrate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、povidone、purified water。膠囊最含 gelatin、titanium dioxide、black ink。

1.3 劑型

膠囊。

1.4 藥品外觀

白色、不透明膠囊，印有黑色「S 063」。

2. 適應症

原發性血小板過多症(請見臨床試驗資料、用法及用量)。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

建議起始劑量

成人：AGRYLIN 的建議起始劑量為每日 1 毫克，1 顆 0.5 毫克每天 2 次，或 2 顆 0.5 毫克每天 1 次。

孩童：AGRYLIN 的建議起始劑量為每日 0.5 毫克。

根據血小板數目調整劑量

先以起始劑量持續治療至少一週，接著將劑量調整到使血小板數目降低並維持在 600,000/ μ L 以下，以 150,000/ μ L 至 400,000/ μ L 之間最為理想。增加劑量時，一週內增加不可超過 0.5 毫克/天，每天總劑量不可超過 10 毫克，單次劑量不可超過 2.5 毫克(請見藥效及注意事項)。大部分病人在 1.5 至 3 毫克/天的劑量下可達到適當的反應。調整劑量期間應每週監測血小板數目，之後每個月一次或視需要監測。

臨床監測

使用 AGRYLIN 治療需要臨床監測，包括全血計數、肝腎功能的評估和電解質。

為了防止血小板減少症的發生，治療第一週須每隔兩天監測血小板數目，之後至少每週一次，直到達到維持劑量。通常在適當劑量下，血小板計數會在 7 至 14 天開始下降。在臨床試驗中，達到完全反應(定義為血小板數目 $\leq 600,000/\mu$ L)的時間是在 4 至 12 週。當劑量中斷或停止治療時，血小板數目反彈的情況變化無常，但血小板數目通常會在 4 天內開始上升，在一到兩個星期內回到基線水平，甚至可能反彈到基線水平以上。應時常監測血小板數目。

3.3 特殊族群用法用量

用於肝功能不全的劑量調整

中度肝功能不全(Child Pugh score 7-9)病人建議以每日 0.5 毫克的劑量開始治療，並密切監測心血管功能(請見藥效及注意事項、術後臨床試驗資料和藥理特性)。中度肝功能不全病人應受 AGRYLIN 治療一週以上時，可考慮調高其劑量。當要增加劑量時，一週內的增加量不可超過 0.5 毫克/天。避免將 AGRYLIN 用於嚴重肝功能不全病人。

4. 禁忌

無。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

心血管毒性

曾有使用 AGRYLIN 發生尖端扭轉型心搏過速(torsades de pointes)和心室性心搏過速。所有病人於治療前應先接受含心電圖在內的心血管檢查。AGRYLIN 治療期間應視需要監測及評估對病人的心血管效應。

AGRYLIN 會造成健康受試者心電圖上 QTc 間隔明顯增加，並使心跳速率增加(請見藥理特性)。

勿將 AGRYLIN 用於已知有 QT 間隔延長的危險因子之病人，如先天性 QT 延長候群、已知有後天性 QTc 延長病史、服用會使 QTc 延長的藥物及低血鉀症(請見交互作用)。

肝臟受損會使 anagrelide 的暴露量增加而可能增加 QTc 延長的風險。對於肝功能不全的病人須監測 QTc 延長及其他心血管不良反應。在輕至中度肝功能不全病人接受 AGRYLIN 治療之前，應先評估其潛在風險與效益。AGRYLIN 用於中度肝功能不全病人時，應降低劑量。AGRYLIN 避免用於嚴重肝功能不全病人。

對於心臟病、心搏徐緩或電解質異常的病人，須考慮定期監測心電圖(請見藥理特性)。

AGRYLIN 是磷酸二酯酶 3 (phosphodiesterase 3, PDE3) 抑制剂，可能导致血管舒张、心悸、快速、心悸和充血性心衰。相较于使用安慰剂的 Class III-IV 充血性心衰的病人，使用其他抑制 PDE3 的药物者会减少其存活率(请见交互作用)。

对于有心臟疾病的人，只有利大於弊時方可使用 AGRYLIN。

肺高壓

曾有使用 AGRYLIN 的病人發生肺高壓的案例报导。在 AGRYLIN 治療開始前及治療期間須評估病人潛在心肺疾病的徵象與症狀(請見副作用/不良反應)。

出血風險

在上市後研究中，AGRYLIN 與 aspirin 併用使大出血事件增加。由於可能增加出血的風險，須評估 AGRYLIN 與 aspirin 併用的潛在風險及效益。監測病人出血的狀況，包括同時服用其他已知會造成出血的藥物之病人(如：抗凝劑、PDE3 抑制剂、非類固醇消炎止痛藥、抗血小板藥物、選擇性血清素再回收抑制剂)(請見交互作用、藥理特性)。

肺毒性

上市後的報告曾有使用 AGRYLIN 發生間質性肺病(包含過敏性肺炎、嗜酸性肺炎和間質性肺炎)的報告。大部分案例都呈現逐漸惡化的呼吸困難伴隨肺浸潤。發生時間由使用 AGRYLIN 後一星期至數年。若懷疑為 AGRYLIN 引起，應停藥並進行評估。停止使用 anagrelide 後症狀可能會改善(請見副作用/不良反應)。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

可用數據來自 AGRYLIN 用於孕婦的案例報告並未證實有重大先天缺陷、流產或母體或胎兒不良結果的藥物相關風險。在動物胚胎胎兒研究中，在器官形成期根據體表面積(請見資料)。對大鼠投予約 97 倍臨床最高劑量(10 毫克/天)之 anagrelide hydrochloride，觀察到延遲胎兒發育(骨骼骨化作用延遲及體重減輕)的現象。血小板過多症與妊娠中母體和胎兒的不良影響有關(請見臨床考慮因素)。

重大先天缺陷和流產在特定族群的估計背景風險尚不清楚。所有妊娠都有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般族群中，臨床認可妊娠的重大先天缺陷和流產的估計背景風險分別為 2 至 4% 和 15 至 20%。

臨床考慮因素

疾病相關的母體及/或胎兒風險

血栓事件如中風、深靜脈栓塞或心肌梗塞可能是血小板增多症的併發症。妊娠期血小板增多症與流產、死胎及其他孕婦結果(如子癲前症)的風險增加有關。

資料

動物資料

在器官形成期對懷孕大鼠經口投予 900mg/kg/day 的劑量或對懷孕兔子以口服投予 20mg/kg/day 的劑量之 anagrelide hydrochloride (以體表面積計算分別為最高臨床建議劑量的 875 及 39 倍)。在大鼠觀察到發育遲緩的現象，包括在 300 及 900mg/kg/day 的劑量下胎兒體重減輕，及在 100mg/kg/day 以上的劑量下骨骼骨化作用延遲。大鼠 100 mg/kg/day (600mg/m²/day) 的劑量約等於以體表面積計算最高臨床建議劑量之 97 倍。在最高 20mg/kg/day 的劑量(以體表面積計算為最高臨床建議劑量的 39 倍)下，並未發現對兔子的胚胎或胎兒具有不良反應。

以雌大鼠進行的產前與產後研究中，在器官形成期至哺乳期以口服投予 anagrelide hydrochloride 60mg/kg/day (以體表面積計算分別為最高臨床建議劑量的 58 倍)以上的劑量會延緩或阻斷分娩，造成未分娩的母鼠及已發育完全的胎兒死亡，使出生不久的幼鼠之死亡率增加。

在胎盤轉移研究中，為懷孕第 17 天的大鼠經口投予單次劑量的 [¹⁴C]-anagrelide hydrochloride (3mg/kg)，在母體和胎兒組織中都檢測到與藥物有關的放射活性。

6.2 哺乳

風險摘要

目前尚無資料關於 anagrelide 是否存在人類乳汁中、是否影響哺乳嬰兒或乳汁分泌。在投乳的雌大鼠曾偵測到乳汁中含有 anagrelide 或其代謝物(請見資料)。由於哺乳中嬰兒可能有潛在嚴重不良反應如血小板低下，請告知病人在接受 AGRYLIN 治療期間及最後一次服藥一週內不建議哺乳。

資料

在大鼠乳汁分泌研究中，在產後第 10 天到投乳的雌大鼠經口投予單次劑量 [¹⁴C]-anagrelide hydrochloride (3 mg/kg)，在母體乳汁及血液中都檢測到與藥物有關的放射活性。

6.3 有生育能力的女性或男性

不孕

女性

根據動物研究之發現，AGRYLIN 可能損害女性生殖能力(請見臨床安全性資料)。

6.4 小兒

AGRYLIN 的安全及有效性已確立於 7 歲以上兒科病人。目前無 7 歲以下兒科病人的資料。支持 AGRYLIN 用於這類兒科病人的證據包含 AGRYLIN 在成人通常呈控制良好研究的附加藥效學和藥效學，以及對象為 18 至 16 歲因 ET 導致血小板過多的兒科病人的安全性資料(請見用法用量、藥理特性和臨床試驗資料)。

相較於成年病人，兒科病人發生不良反應的類型並無明顯趨勢或差異。

6.5 老年人

參與 AGRYLIN 臨床試驗的 942 人當中，有 42.1% 年齡在 65 歲以上，14.9% 在 75 歲以上。整體而言，在這些受試者所觀察到的安全性及有效性與年輕族群相比並無差異，其他臨床經驗與試驗報告也顯示用於老年及年輕的病人在反應上無明顯差異，但不能排除有些較高齡個案對此藥物的敏感性較高之可能。

6.6 肝功能不全

經肝臟代謝是清除 anagrelide 的主要途徑。中度肝功能不全的病人之 anagrelide 暴露量增為 8 倍(請見藥理特性)且須降低劑量(請見用法用量)。未曾進行 AGRYLIN 用於嚴重肝功能不全病人的研究。避免 AGRYLIN 用於嚴重肝功能不全的病人。對於輕至中度肝功能不全的病人，在開始治療前應將 AGRYLIN 療法的潛在效益和風險列入評估。在 AGRYLIN 開始治療前及療程中應進行肝功能檢測(請見警語及注意事項)。

7. 交互作用

延長 QT 的藥物

避免 AGRYLIN 用於正在服用可能使 QT 延長的藥物之病人(包括但不限於 chloroquine、clarithromycin、haloperidol、methadone、moxifloxacin、amiodarone、disopyramide、procainamide 和 pimoizide)(請見警語及注意事項和藥理特性)。

PDE3 抑制劑

AGRYLIN 是磷酸二酯酶 3 (PDE3) 抑制劑，避免同時使用其他有相同作用的藥品(如：心血管肌力作用劑)和其他 PDE3 抑制劑(如：cilostazol、milrinone、enoximone、aminone、olprinone 等)(請見警語及注意事項和藥理特性)。

Aspirin 和增加出血風險的藥物

同時單次或重複服用 AGRYLIN 和 aspirin 比單獨使用 aspirin 更容易造成體外抗血小板聚集作用(請見藥理特性)。以原發性血小板增多症病人為對象的觀察性研究結果顯示，使用 AGRYLIN 治療的病人之重大出血事件(major hemorrhagic events, MHEs)的發生率高於使用其他消滅腫瘤細胞療法(cytoreductive treatment)的病人。大多數的發生重大出血事件發生於同時接受其他抗凝藥物治療(主要是 aspirin)的病人。因此，在開始治療之前應將同時使用 AGRYLIN 和 aspirin 的潛在風險列入評估，特別是針對出血風險高的病人(請見警語及注意事項)。

應針對病人的出血狀況進行監測，尤其是同時使用已知會導致出血的其他藥物(如抗凝血劑、PDE3 抑制劑、NSAIDs、抗血小板藥物、選擇性血清素再回收抑制劑)治療的病人。

CYP450 交互作用

CYP1A2 抑制劑：AGRYLIN 及其活性代謝物主要經由 CYP1A2 代謝。抑制 CYP1A2 的藥物(如：fluvoxamine、ciprofloxacin)可以使 AGRYLIN 的暴露量增加。同時使用多種 CYP1A2 抑制劑時，應監測病人的心血管事件並據以調節劑量。

CYP1A2 誘導劑：CYP1A2 誘導劑可以減少 AGRYLIN 的暴露量。對於同時服用 CYP1A2 誘導劑(如：omeprazole)的病人，可能需要調整其劑量以彌補 AGRYLIN 暴露量的不足。

CYP1A2 受質：研究證明 AGRYLIN 在活體外(in vitro)對 CYP1A2 具有有限的抑制活性，同時使用時可能會改變 CYP1A2 受質(如：theophylline、fluvoxamine、ondansetron)的暴露量。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下具臨床意義之不良反應會在仿單的其他段落中進行更詳細的討論：

- 心血管毒性(請見警語及注意事項)
- 肺高壓(請見警語及注意事項)
- 出血風險(請見警語及注意事項)
- 肝毒性(請見警語及注意事項)

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種差異頗大的條件下進行的，在臨床試驗中觀察到一藥物的不良反應發生率無法直接與另一藥物的臨床試驗數據相比，而且可能無法反映臨床實務上觀察到的發生率。

用於成年病人的臨床研究

在採單一治療組設計的三個臨床試驗中，942 位(請見臨床試驗資料)因各種病因而被診斷為骨髓異常增生症病人(ET: 551, PV: 117, OMPN: 274)接受 AGRYLIN 治療，平均暴露於藥物約 65 週。這些病人發生的嚴重不良反應包括：充血性心臟衰竭、心肌梗塞、心臟疾病、心臟肥大、完全房室傳導阻斷、心房纖維顫動、腦血管意外、心包滲出(請見警語及注意事項)、胸腔積液、肺浸潤、肺纖維化、肺高壓和肺腫脹。在 942 位接受 AGRYLIN 治療的病人中，有 161 位(17%)因不良反應或實驗室檢驗結果異常而停藥，造成停藥的不良反應中，最常見的是頭痛、腹瀉、水腫、心悸、腹痛。

在臨床試驗中，使用 AGRYLIN 最常發生的不良反應列於表 1 (在 942 位骨髓異常增生病人中，發生率 5% 以上者)。

表 1 在 AGRYLIN 臨床研究中至少 5% 的病人報告之不良反應

不良反應	AGRYLIN (N=942) (%)
心臟疾病	
心悸	26%
心悸過速	8%
胸痛	8%
一般疾病與給藥部位問題	
虛弱	23%
水腫	21%
疼痛	15%
發燒	9%
通達水腫	9%
乏力	6%
胃腸疾病	
腹瀉	26%
噁心	17%
腹痛	16%
嘔吐	10%
厭食	10%
缺乏食慾	8%
消化不良	5%
呼吸、胸膈和縱膈疾病	
呼吸困難	12%
咳嗽	6%
皮膚及皮下組織疾病	
皮疹	8%
瘙癢	6%
骨骼肌與結締組織疾病	
背痛	6%
神經系統疾病	
頭痛	44%
頭暈	15%
感覺異常	6%

不良反應(發生率1至<5%)包括：

一般疾病與給藥部位問題：流行性感冒症狀、頭寒。

心臟疾病：心悸不安、心絞痛、心臟衰竭、昏厥。

血管疾病：出血、高血壓、萎縮性低血壓、血管擴張。

消化疾病：便秘、胃腸出血、胃炎。

血液及淋巴系統疾病：貧血、血小板減少、紫斑。

肝臟疾病：肝酶升高。

肌肉骨骼系統與結締組織疾病：關節痛、肌痛。

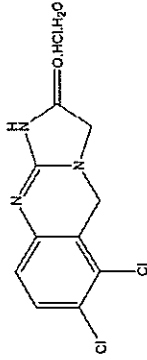
精神疾病：憂鬱、混亂、緊張不安。

神經系統疾病：嗜睡、失眠、健忘症、偏頭痛。
營養失調：脫水。
呼吸、胸膈和縱膈疾病：鼻出血、肺炎。
皮膚系統及皮下組織疾病：禿髮。
眼部疾病：視力異常、複視。
耳朵及內耳迷路疾病：耳鳴。
腎臟及泌尿系統疾病：血尿、腎衰竭。
其他較不常見不良反應(發生率<1%)有：
心臟疾病：室性心悸過速、室上性心悸過速。
神經系統疾病：感覺減退。
用於兒科病人的臨床研究
在兒科病人中觀察到的不良反應發生頻率和成人病人相似。研究中觀察接受 AGRYLIN 治療 3 個月的兒科病人，最常見的不良反應是發燒、鼻出血、頭痛及疲勞，也觀察到腹痛增加和收縮壓或舒張壓下降至超出正常範圍但無臨床症狀的情形。其他不良反應報告在這些接受 AGRYLIN 治療的兒科病人有心悸、頭痛、噁心、嘔吐、腹痛、背痛、厭食、疲勞和肌肉痙攣。
8.3 上市後經驗
在 AGRYLIN 上市後使用已有以下的不良反應報告。由於這些反應是由人數不明的群體所自願通報，並不總是能準確的估算發生率或確切藥物暴露的因素關係。
心臟疾病：變異型心絞痛(Prinzmetal angina)、尖端扭轉型心悸過速(Torsades de pointes)
呼吸、胸、縱膈疾病：間質性肺炎(包括過敏性肺炎泡炎、嗜酸細胞性肺炎和間質性肺炎)(請見參照及注意事項)
腎及泌尿系統疾病：腎小管間質腎炎
肝膽道疾病：具臨床意義的肝毒性(包括有症狀的 ALT、AST 高於三倍 ULN)
神經系統疾病：腦梗塞。
自發報告和文獻回報報告的其他兒科病人不良反應尚包括：
血液及淋巴系統疾病：貧血
皮膚及皮下組織疾病：皮膚光敏性
檢查：白血球數增加
9. 過量
AGRYLIN 在超過建議劑量時曾有造成低血壓的報告。AGRYLIN 上市後曾有蓄意使用過量的案例，報告的症狀包括腎性心悸過速及嘔吐。超過支持性處置後症狀解除。AGRYLIN 療法造成的血小板降低與劑量有關，因此，預期過量會引起血小板低下症而可能引發出血。一旦服用過量時，停止使用 AGRYLIN 並且監測血小板的數目以幫助血小板低下症，觀察可能的併發症如流血。一旦血小板數目回到正常範圍即可考慮恢復使用 AGRYLIN。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

AGRYLIN (anagrelide hydrochloride) 為一降血小板藥物。化學名為 6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo [2,1-b]quinazolin-2(3H)-one monohydrochloride monohydrate，分子式為 $C_{10}H_7Cl_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ ，分子量 310.55。結構式為：



Anagrelide hydrochloride 外觀為灰白色粉狀物，極微溶於水，略溶於 dimethyl sulfoxide 及 dimethylformamide。

AGRYLIN 為白色、不透明膠囊，供口服使用，含有 0.5 毫克 anagrelide base (相當於 0.61 毫克 anagrelide hydrochloride)。

目前仍不清楚 anagrelide 降低血小板數目的確實機轉。在細胞培養研究中，anagrelide 能抑制 GATA-1 和 FOG-1 等巨核細胞形成(megakaryocytopoiesis)所需的轉錄因子之表現，最終導致血小板的生成減少。

10.2 藥效藥理特性

從接受 anagrelide 治療的正常志願受試者抽出的血液中發現巨核細胞發育的後有絲分裂期中斷的情形，且巨核細胞體積變小及倍數性減少。治療劑量下，anagrelide 不會使白血球數目或血液凝集參數產生明顯變化，而對於紅血球參數可能有些微但不具臨床意義的影響。其活性代謝物 3-hydroxy anagrelide 在減少血小板的作用上具有和 anagrelide 類似的強度和效果，然而，3-hydroxy anagrelide 的暴露量(以血漿 AUC 計)約比 anagrelide 高出兩倍。Anagrelide 和 3-hydroxy anagrelide 能抑制環腺苷單磷酸二酯酶 3 (cyclic AMP phosphodiesterase 3)，其中 3-hydroxy anagrelide 的強度約為 anagrelide 的 40 倍(IC₅₀ 分別為 0.9 和 36nM)。抑制 PDE3 不會改變血小板的生成。PDE3 抑制劑是一類能抑制血小板凝集的藥物。然而，anagrelide 只有在比一般減少血小板所需劑量更高的劑量下才能觀察到顯著的抑制血小板凝集效果。PDE3 抑制劑對心血管(CV)的影響包括使血管舒張、加強收縮力及加快心跳。

心臟電生理

一項雙盲、隨機、安慰劑和活性對照的交叉研究評估服用 anagrelide (0.5 毫克及 2.5 毫克單一劑量)對 60 位健康成年男性和女性的心率速率和 QTc 間隔延長的 가능성이影響。

研究當中觀察到心跳速率增加，劑量愈高愈明顯。藥物到達最高濃度時(0.5 - 4 小時)增加最多。平均心跳變化最大發生在投藥 2 小時後，接受 0.5 毫克劑量者每分鐘增加 7.8 下(±7 bpm)，接受 2.5 毫克劑量者則為 +29.1 bpm。

研究當中也觀察到平均 QTc 增加，劑量愈高愈明顯。相較於安慰劑，在投予 0.5 毫克及 2.5 毫克 anagrelide 後，經基期校正的平均 QTcI (依個別受試者進行校正)最大平均變化(95%信心上限)分別為 7.0 (9.8) 毫秒及 13.0 (15.7) 毫秒。

10.3 臨床前安全性資料

致感性、致突變性、生育力損傷

為期兩年的大鼠致感性研究發現，與對照組相比，投予 30 mg/kg/day (至少為人類在 1 毫克每天兩次劑量下的 AUC 暴露之 174 倍)的雌鼠之子宮腺瘤發生率較高。雄鼠接受 3 mg/kg/day 以上的劑量及雌鼠接受 10 mg/kg/day 以上的劑量(分別至少為人類在 1 毫克每天兩次劑量下的 AUC 暴露之 10 及 18 倍)，腎上腺嗜鉻細胞瘤(phaeochromocytomas)的發生率卻比對照組高。

在細菌突變試驗(Ames)或小鼠淋巴瘤細胞(L-5178Y，TK+/-)突變試驗中，anagrelide hydrochloride 不具致突變性，在人類淋巴瘤細胞進行纖維染色體異常分析或在活體小鼠纖維試驗中也都都不具致染色體斷裂性。

口服 anagrelide 至劑量最高達 240 mg/kg/day (以體表面積計算為人體最大建議劑量 10 毫克/天之 233 倍)對雄大鼠的生育力及生殖功能沒有影響。然而，在雌大鼠的生育研究中，口服 30 mg/kg/day 以上(以體表面積計算為人體最大建議劑量之 29 倍)的劑量會阻礙著床，並使存活的胚胎數減少。

動物毒性及/或藥理學

在為期兩年的大鼠研究中，在經 anagrelide 治療的雄性和雌性大鼠觀察到非腫瘤性病變顯著增加，包括腎上腺(髓質增生症)、心臟(心肌肥厚與腔室擴張)、腎(腎積水、腎小管擴張和尿路上皮增生)和骨(股骨內生骨疣)。在經 anagrelide 治療的雄性大鼠觀察到下列組織中有血管方面的作用：胰臟(動脈炎/動脈周圍炎、內臟增生和中間肥大)、腎(動脈炎/動脈周圍炎、內臟增生和中間肥大)、坐骨神經(血管硬化)和睪丸(生精小管萎縮和血管增生)。

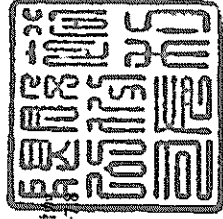
1.1. 藥物動力學特性

在 0.5 毫克至 2.5 毫克的劑量範圍內呈現劑量比例性。

吸收

口服 AGRYLIN 之後，至少 70% 經由胃腸道吸收。空腹的受試者在服藥後約一小時內 anagrelide 可達血藥中最高濃度。

在健康志願受試者所得到的藥物學資料中，比較進食與空腹狀態下 anagrelide 的藥物動力學，發現 1 毫克的 anagrelide 與食物併服時最高血中濃度(C_{max})減少 14%，但曲線下面積(AUC)增加了 20%。食物也使非活性代謝物 3-hydroxy anagrelide 之 C_{max} 下降 20%，但 AUC 不受影響。



Anagrelide 和 3-hydroxy-anagrelide 的血漿排除半衰期分別為 1.5 及 2.5 小時。服用臨床治療劑量時，anagrelide 和 3-hydroxy-anagrelide 都不會蓄積在血漿中。

代謝

Anagrelide 主要經由 CYP1A2 代謝為活性代謝物 3-hydroxy anagrelide，接著經 CYP1A2 代謝為非活性代謝物 RL603。給藥劑量中只有低於 1% 以 anagrelide 的形式出現在尿液中，3-hydroxy-anagrelide 及 RL603 的形式則分別約占給藥劑量的 3% 和 16-20%。

藥物交互作用

Aspirin：以健康志願者為對象的兩項藥效學交互作用研究顯示，同時併用單一劑量 anagrelide 1 毫克和 aspirin 900 毫克或重劑量每天各一次的 anagrelide 1 毫克和 aspirin 75 毫克，體外抗血小板凝集效果比單獨服用 aspirin 來得大。同時併用單一劑量 anagrelide 1 毫克和 aspirin 900 毫克對出血時間、凝血酶原時間(PT)或活化部分凝血激素時間(aPTT)並無影響。

Digoxin 或 warfarin：人類活體交互作用研究顯示，anagrelide 不會影響 digoxin 或 warfarin 的藥動學性質，digoxin 或 warfarin 也不會影響 anagrelide 的藥動學性質。

臨床族群

兒童病人：相較於成年病人(介於 19 至 57 歲)，孩童和青少年(介於 7 至 16 歲)的原發性血小板增多症病人之 anagrelide 劑量標準化 C_{max} 和 AUC 較高，分別高出 17% 及 56%。

老年病人：相較於年輕成年病人(介於 22 至 50 歲)，老年病人(介於 65 至 75 歲)的 anagrelide C_{max} 和 AUC 分別高出 36% 及 61%，但在老年病人活性代謝物 3-hydroxy anagrelide 的 C_{max} 和 AUC 卻分別低了 42% 及 37%。

腎功能不全：單一劑量 1 毫克 anagrelide 的藥動學結果顯示，用於重度腎功能不全(肌酸酐清除率 $<30 \text{ mL/min}$)的病人對 anagrelide 的藥動學無顯著影響。

肝功能不全：單一劑量 1 毫克 anagrelide 的藥動學結果顯示，中度肝功能不全(Child Pugh score 7-9)的病人平均 anagrelide C_{max} 為健康受試者的兩倍，總暴露量(AUC)則增為 8 倍。此外，相較於健康受試者，中度肝功能不全的病人平均 3-hydroxy anagrelide C_{max} 低了 24%，而平均 3-hydroxy anagrelide AUC 高了 77%。

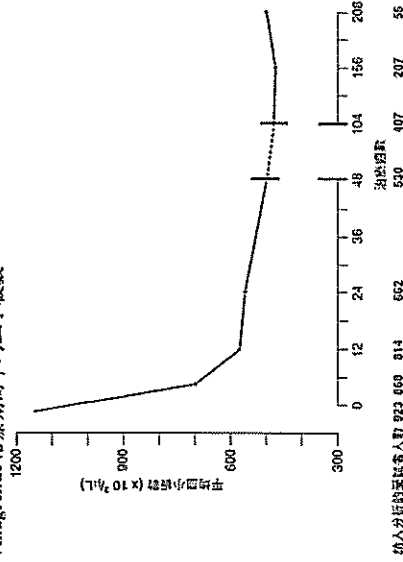
12. 臨床試驗資料

用於成年病人的臨床試驗：

在三項臨床試驗中，共 942 位骨髓增生性腫瘤病人接受 AGRYLIN 治療，其中 551 位為原發性血小板增多症(ET)，117 位為真性紅血球過多症(PV)，178 位為慢性骨髓性白血病(CML)，96 位為其他種類的骨髓增生性腫瘤(OMPN)，OMPN 當中有 87 位是骨髓組織變形性骨髓纖維化(MIMF)，9 位是無法分類的骨髓增生性腫瘤。

病人的血小板數目必須至少有一次達到 $900,000/\mu\text{L}$ 以上或者達 $650,000/\mu\text{L}$ 以上者並有確實證據可以證實是因血小板異常增殖造成的血小板增多症，始可參加本臨床試驗。ET、PV、CML、OMPN 病人平均接受 AGRYLIN 治療的時間分別為 65、67、40 及 44 週，大約有 23% 病人接受長達 2 年的治療。AGRYLIN 的起始劑量為 0.5-2.0 毫克，每隔 6 小時給藥一次，如果血小板數目仍居高不下，則可增加劑量，但每日不得超過 12 毫克。有效的定義是指血小板數目下降到接近生理水平($150,000-400,000/\mu\text{L}$)。「反應者」的定義條件為：受試者血小板數目下降到 $\leq 600,000/\mu\text{L}$ 或比治療前減少至少 50%，且持續至少 4 週。病人接受治療的時間不足 4 週者皆不列入評估。結果以圖表示如下：

骨髓增生異常造成之血小板增多症的病人：
Anagrelide 治療期間平均血小板數



結果表示如下：

	治療時間									
	基期		4 週		12 週		24 週		48 週	
平均*	1131	683	575	526	484	460	437	457	407	207
人數	923†	868	814	662	530	407	207	55		

*x 10³/μL

†此三項臨床試驗共收錄 942 位罹患骨髓增生性腫瘤的病人，其中 923 位病人在研究期間均接受血小板數目檢測。

AGRYLIN 對於脾臟放血病人及同時接受其他療法(包括：hydroxyurea、aspirin、interferon、radioactive phosphorus 及 alkylating agent)治療的病人仍然有效。

用於兒童病人的臨床試驗：

一項開放的安全性及藥動學臨床試驗中，共收錄 18 位 7 至 16 歲因 ET 而續發血小板增多症的兒科病人(8 位 7 至 11 歲孩童、10 位 12 至 16 歲青少年，平均 12 歲；8 位男孩、10 位女孩)，並與 17 位成年病人(平均年齡 66 歲；9 男 8 女)比較。在參與本試驗前，18 位兒科病人中有 17 位已接受 AGRYLIN 治療平均 2 年，17 位成年病人中則有 12 位如此。依照年齡將這些在進入試驗前曾服用 AGRYLIN 的兒科及成年 ET 病人按照年齡分為三組(7 至 11 歲組、12 至 16 歲組及成人組)，以隨機性回顧病歷的方式查看劑量，加入試驗前三組病人起頭的每日劑量中位數都是 1 毫克。其他 6 位在加入試驗時未曾接受 AGRYLIN 治療的病人，初始劑量為每日 0.5 毫克。試驗結束時，各年齡組病人的日維持劑量中位數相當，分別為 7 至 11 歲孩童組的 1.75 毫克，12 至 16 歲青少年組的 2.25 毫克，及成人組的 1.5 毫克。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000 顆/瓶

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存溫度 25°C (77°F)，速凍溫度 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F) [參見 USP 控制室溫]，存放於避光容器內。

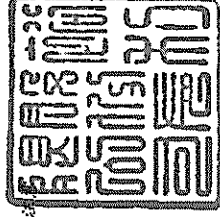
14. 病人使用須知

- 劑量：告知病人將以週為單位調整其劑量，直到血小板數目降低到適當水準的劑量。這也將幫助病人適應常見的不良反應。告訴病人若出現耐受性方面的問題，應與醫生聯繫以調整劑量或給藥頻率(請見用法及用量)。
- 心血管效應：告知病人，若出現胸痛、心悸，甚至感覺自己心跳不規則，須立即聯繫醫生(請見藥效及注意事項)。
- 肝臟風險：告知病人，若出現呼吸急促、雙腿或踝腫大、嘴唇及皮膚呈藍色，須立即聯繫醫生(請見藥效及注意事項)。
- 出血風險：警告病人若同時使用 aspirin (或其他影響血液凝結的藥物)可能會增加出血的風險。告訴病人若發生出血的徵象或症狀(如：吐血、血便或解黑便)或出現不明原因且比平時更常出現的瘀傷時，須立即聯繫醫生(請見藥效及注意事項、交互作用)。
- 哺乳期：告知病人在 AGRYLIN 治療期間及最後一次服藥一週內不要哺乳(請見特殊藥效注意事項)。
- 不孕：告知其潛在生殖力之女性 AGRYLIN 治療可能損害生育(請見特殊藥效注意事項、臨床前安全性資料)。

製造廠：



Pathison Manufacturing Services LLC.
5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, USA
總商：台灣武田藥品工業股份有限公司
地址：台北市信義區松高路 1 號 17 樓
電話：0800-008-999
版本：US202110TW01



安閣靈 0.5 毫克膠囊

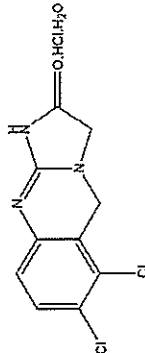
Agrylin 0.5mg Capsules

衛署登藥輸字第 000007 號

本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

~~Agrylin (anagrelide hydrochloride) 為一種白色結晶性粉末，其化學結構式如下：~~



~~Anagrelide hydrochloride 為一種白色結晶性粉末，其化學結構式如下：~~

1.1 有效成分及含量

每 1 顆膠囊含 0.5 毫克 anagrelide，相當於 0.61 毫克 anagrelide hydrochloride。

1.2 賦形劑

膠囊同時含非活性成分 anhydrous lactose、croscopidone、lactose monohydrate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、povidone、purified water。膠囊殼含 gelatin、titanium dioxide、black ink。

1.3 劑型

膠囊。

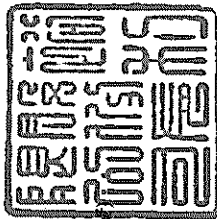
1.4 藥品外觀

白色、不透明膠囊，印有黑色「S 063」。

2. 適應症

原發性血小板過多症(請見臨床試驗資料、用法及用量)

3. 用法及用量



3.1 用法用量

建議起始劑量

成人：AGRYLIN 的建議起始劑量為每日 1 毫克，1 顆 0.5 毫克每天 2 次，或 2 顆 0.5 毫克每天 1 次。

孩童：AGRYLIN 的建議起始劑量為每日 0.5 毫克。

根據血小板數目調整劑量

先以起始劑量持續治療至少一週，接著將劑量調整到使血小板數目降低並維持在 600,000/ μ L 以下，以 150,000/ μ L 至 400,000/ μ L 之間最為理想。增加劑量時，一週內增加量不可超過 0.5 毫克/天，每天總劑量不可超過 10 毫克，單次劑量不可超過 2.5 毫克(請見藥效及注意事項)。大部分病人在 1.5 至 3 毫克/天的劑量下可達到適當的反應。調整劑量期間，應每週監測血小板數目，之後每個月一次或視需要監測。

臨床監測

使用 AGRYLIN 治療需要臨床監測，包括全血計數、肝腎功能的評估和電解質。

為了防止血小板減少症的發生，治療第一週須每隔兩天監測血小板數目，之後至少每週一次，直到達到維持劑量。通常在適當劑量下，血小板計數會在 7 至 14 天開始下降。在臨床試驗中，達到完全反應(定義為血小板數目 $\leq$ 600,000/ μ L)的時間是在 4 至 12 週。當劑量中斷或停止治療時，血小板數目反彈的情況變化無常，但血小板數目通常會在 4 天內開始上升，在一到兩個星期內回到基線水準，甚至可能反彈到基線水準以上。應時常監測血小板數目。

3.2 劑量禁忌

不適宜。

3.3 特殊族群用法用量

用於肝功能不全的劑量調整

中度肝功能不全(Child Pugh score 7-9)病人建議以每日 0.5 毫克的劑量開始治療，並密切監測心血管功能(請見藥效及注意事項、特殊族群注意事項和藥理特性)。中度肝功能不全病人能忍受 AGRYLIN 治療一週以上時，可考慮調高其劑量。當要增加劑量時，一週內的增加量不可超過 0.5 毫克/天。避免將 AGRYLIN 用於嚴重肝功能不全病人。

4. 禁忌

無。

5. 警告及注意事項

5.1 警語注意事項 心血管毒性 曾有使用 AGRYLIN 發生尖端扭轉型心搏過速(torsades de pointes)和心室性心搏過速。所有病人於治療前應先接受全心電圖在內的心血管檢查。AGRYLIN 治療期間應需要監測及評估對病人的心血管效應。 AGRYLIN 會造成健康受試者心電圖上 QTc 間隔明顯增加，並使心跳速率增加(請見藥理特性)。 勿將 AGRYLIN 用於已知有 QT 間隔延長的危險因子之病人，如先天性 QT 延長症候群、已知有後天性 QTc 延長病史、服用會使 QTc 延長的藥物及低血鉀症(請見交互作用)。 肝臟受損會使 anagrelide 的暴露量增加而可能增加 QTc 延長的風險。對於肝功能不全的病人須監測 QTc 延長及其他心血管不良反應。在輕至中度肝功能不全病人接受 AGRYLIN 治療之前，應先評估其潛在風險與效益。AGRYLIN 用於中度肝功能不全病人時，應降低劑量。AGRYLIN 避免用於嚴重肝功能不全病人。 對於心衰竭、心搏徐緩或電解質異常的病人，須考慮定期監測心電圖(請見藥理特性)。 AGRYLIN 是磷酸二酯酶 3 (phosphodiesterase 3, PDE3) 抑制劑，可能導致血管舒張、心悸過速、心悸和充血性心衰竭。相較於使用安慰劑的 Class III-IV 充血性心衰竭的病人，使用其他抑制 PDE3 的藥物者會減少其存活率(請見交互作用)。 對於有心臟疾病的人，只有利大於弊時方可使用 AGRYLIN。 肺高壓 曾有使用 AGRYLIN 的病人發生肺高壓的案例報導。在 AGRYLIN 治療開始前及治療期間須評估病人潛在心肺疾病的徵象與症狀(請見副作用/不良反應)。 出血風險 在上市後研究中，AGRYLIN 與 aspirin 併用使大出血事件增加。由於可能增加出血的風險，須評估 AGRYLIN 與 aspirin 併用的潛在風險及效益。監測病人出血的狀況，包括同時服用其他已知會造成出血的藥物之病人(如：抗凝血劑、PDE3 抑制劑、非類固醇消炎止痛藥、抗血小板藥物、選擇性血清素再回收抑制劑)(請見交互作用、藥理特性)。 肺毒性 上市後的報告曾有使用 AGRYLIN 發生間質性肺病(包含過敏性肺炎泡變、嗜酸性肺炎和間質性肺炎)的報告。大部分案例都呈現逐漸惡化的呼吸困難伴隨肺浸潤。發生時間由使用 AGRYLIN 後一星期至數年。若懷疑為 AGRYLIN 引起，應停藥並進行評估。停止使用 anagrelide 後症狀可能會改善(請見副作用/不良反應)。 6. 特殊族群注意事項	6.1 懷孕 風險摘要 可用數據來自 AGRYLIN 用於孕婦的案例報告並未證實有重大先天缺陷、流產或母體或胎兒不良結果的藥物相關風險。在動物胚胎胎兒研究中，在器官形成期根據體表面積(請見資料)，對大鼠投予約 97 倍臨床最高劑量(10 毫克/天)之 anagrelide hydrochloride，觀察到延遲胎兒發育(骨骼骨化作用延遲及體重減輕)的現象。血小板過多症與妊娠中母體和胎兒的不良影響有關(請見臨床考慮因素)。 重大先天缺陷和流產在特定族群的估計背景風險尚不清楚。所有妊娠都有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般族群中，臨床認可妊娠的重大先天缺陷和流產的估計背景風險分別為 2 至 4% 和 15 至 20%。 臨床考慮因素 疾病相關的母體及/或胚胎/胎兒風險 血栓事件如中風、深靜脈栓塞或心肌梗塞可能是血小板增多症的併發症。妊娠期血小板增多多症與流產、死胎及其他孕婦結果(如子癲前症)的風險增加有關。 資料 動物資料 在器官形成期對懷孕大鼠經口投予 900mg/kg/day 的劑量或對懷孕兔子以口服投予 20mg/kg/day 的劑量之 anagrelide hydrochloride (以體表面積計算分別為最高臨床建議劑量的 875 及 39 倍)，在大鼠觀察到發育遲緩的現象，包括在 300 及 900mg/kg/day 的劑量下胎兒體重減輕，及在 100mg/kg/day 以上的劑量下骨骼骨化作用延遲。大鼠 100 mg/kg/day (600mg/m²/day) 的劑量約等於以體表面積計算最高臨床建議劑量之 97 倍。在最高 20mg/kg/day 的劑量(以體表面積計算為最高臨床建議劑量的 39 倍)下，並未發現對兔子的胚胎或胎兒具有不良效應。 以啮大鼠進行的產前與產後研究中，在器官形成期至哺乳期以口服投予 anagrelide hydrochloride 60mg/kg/day (以體表面積計算分別為最高臨床建議劑量的 58 倍)以上的劑量會延緩或阻斷分娩，造成未分娩的母鼠及已發育完全的胎兒死亡，使出生不久的幼鼠之死亡率增加。 在胎盤轉移研究中，為懷孕第 17 天的大鼠經口投予單次劑量的 [¹⁴C]-anagrelide hydrochloride (3mg/kg)，在母體和胎兒組織中都檢測到與藥物有關的放射活性。 6.2 哺乳 風險摘要
---	--

目前尚無資料關於 anagrelide 是否存在人類乳汁中、是否影響哺乳嬰兒或乳汁分泌。在授乳的雌大鼠曾檢測到乳汁中含有 anagrelide 或其代謝物(請見資料)。由於哺乳中嬰兒可能有潛在嚴重不良反應如血小板低下, 請告知病人在接受 AGRYLIN 治療期間及最後一週內不建議哺乳。

資料

在大鼠乳汁分泌研究中, 在產後第 10 天對授乳的雌大鼠經口服予單次劑量 [¹⁴C]- anagrelide hydrochloride (3 mg/kg), 在母體乳汁及血液中都檢測到與藥物有關的放射活性。

6.3 有生育能力的女性或男性

不孕

女性

根據動物研究之發現, AGRYLIN 可能損害女性生殖能力(請見臨床前安全性資料)。

6.4 小兒

AGRYLIN 的安全及有效性已確立於 7 歲以上兒科病人。目前無 7 歲以下兒科病人的資料。支持 AGRYLIN 用於這群兒科病人的證據包含 AGRYLIN 在成人適當且控制良好研究的附加藥學和藥效學, 以及對象為 18 位 7 至 16 歲因 ET 導致血小板過多的兒科病人的安全性資料(請見用法及用量、藥理特性和臨床試驗資料)。

相較於成年病人, 兒科病人發生不良反應的類型並無明顯趨勢或差異。

6.5 老年人

參與 AGRYLIN 臨床試驗的 942 人當中, 有 42.1% 年齡在 65 歲以上, 14.9% 在 75 歲以上。整體而言, 在這些受試者所觀察到的安全性及有效性與年輕族群相比並無差異。其他臨床經驗臨床試驗報告也顯示用於老年及年輕的病人在反應上無明顯差異, 但不能排除有些較高齡個體對此藥物的敏感性較高之可能。

6.6 肝功能不全

經肝臟代謝是清除 anagrelide 的主要途徑。中度肝功能不全的病人之 anagrelide 暴露量增為 8 倍(請見藥理特性)且須降低劑量(請見用法及用量)。未曾進行 AGRYLIN 用於嚴重肝功能不全病人的研究。避免 AGRYLIN 用於嚴重肝功能不全的病人。對於輕至中度肝功能不全的病人, 在開始治療前應將 AGRYLIN 藥法的潛在效益和風險列入評估。在 AGRYLIN 開始治療前及療程中應進行肝功能檢測(請見藥效及注意事項)。

7. 交互作用

延長 QT 的藥物

避免 AGRYLIN 用於正在服用可能使 QT 延長的藥物之病人(包括但不限於 chloroquine、clarithromycin、haloperidol、methadone、moxifloxacin、amiodarone、disopyramide、procainamide 和 pimozide)(請見警語及注意事項和藥理特性)。

PDE3 抑制劑

AGRYLIN 是磷酸二酯酶 3 (PDE3) 抑制劑, 避免同時使用其他有相同作用的藥品(如: 心血管肌力作用劑)和其他 PDE3 抑制劑(如: cilostazol、milrinone、enoximone、aminone、olprinone 等)(請見警語及注意事項和藥理特性)。

Aspirin 和增加出血風險的藥物

同時單次或重複併用 AGRYLIN 和 aspirin 比單獨使用 aspirin 更容易造成體外抗血小板聚集作用(請見藥理特性)。以原發性血小板增多症病人為對象的觀察性研究結果顯示, 使用 AGRYLIN 治療的病人之重大出血事件(major hemorrhagic events, MHEs)的發生率高於使用其他消滅骨髓細胞療法(cytoreductive treatment)的病人。大多數的發生重大出血事件發生於同時接受其他抗凝藥物治療(主要是 aspirin)的病人。因此, 在開始治療之前應將同時使用 AGRYLIN 和 aspirin 的潛在風險列入評估, 特別是針對出血風險高的病人(請見警語及注意事項)。

應對病人的出血狀況進行監測, 尤其是同時使用已知會導致出血的其他藥物(如抗凝血劑、PDE3 抑制劑、NSAIDs、抗血小板藥物、選擇性血清素再回收抑制劑)治療的病人。

CYP450 交互作用

CYP1A2 抑制劑: AGRYLIN 及其活性代謝物主要經由 CYP1A2 代謝。抑制 CYP1A2 的藥物(如: fluvoxamine、ciprofloxacin)可以使 AGRYLIN 的暴露量增加。同時使用多種 CYP1A2 抑制劑時, 應監測病人的心血管事件並據以調節劑量。

CYP1A2 誘導劑: CYP1A2 誘導劑可以減少 AGRYLIN 的暴露量。對於同時服用 CYP1A2 誘導劑(如: omeprazole)的病人, 可能需要調整其劑量以彌補 AGRYLIN 暴露量的不足。

CYP1A2 受質: 研究證明 AGRYLIN 在活體內(in vivo)對 CYP1A2 具有有限的抑制活性, 同時使用時可能會改變 CYP1A2 受質(如: theophylline、fluvoxamine、ondansetron)的暴露量。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下具臨床意義之不良反應會在仿單的其他段落中進行更詳細的討論:

- 心血管毒性(請見警語及注意事項)
- 肺高壓(請見警語及注意事項)
- 出血風險(請見警語及注意事項)
- 肺毒性(請見警語及注意事項)



8.2 臨床試驗總結

由於臨床試驗是在各種差異顯大的條件下進行的，在臨床試驗中觀察到一藥物的不良反應發生率無法直接與另一藥物的臨床試驗數據相比，而且可能無法反映臨床實務上觀察到的發生率。

用於成年病人的臨床研究

在最早一治療組設計的三個臨床試驗中，942位(請見臨床試驗資料)因各種病因而被診斷為骨髓異常增生症病人(ET: 551, PV: 117, OMPN: 274)接受 AGRYLIN 治療，平均暴露於藥物約 65 週。這些病人發生的嚴重不良反應包括：充血性心臟衰竭、心肌梗塞、心臟疾病、心臟肥大、完全房室傳導阻斷、心房纖維顫動、腦血管意外、心包滲出(請見警語及注意事項)、胸腔積液、肺萎縮、肺纖維化、肺高壓和肺線索。在 942 位接受 AGRYLIN 治療的病人中，有 161 位(17%)因不良反應或實驗室檢驗結果異常而停藥，造成停藥的不良反應中，最常見的是頭痛、腹瀉、水腫、心悸、腹痛。

在臨床試驗中，使用 AGRYLIN 最常發生的不良反應列於表 1 (在 942 位骨髓異常增生病人中，發生率 5%以上者)。

表 1 在 AGRYLIN 臨床研究中至少 5% 的病人報告之不良反應

不良反應	AGRYLIN (N=942) (%)
心臟疾病	
心悸	26%
心悸過速	8%
胸痛	8%
一般疾病與給藥部位問題	
虛弱	23%
水腫	21%
疼痛	15%
發燒	9%
週邊水腫	9%
乏力	6%
胃腸疾病	
腹瀉	26%
噁心	17%
腹痛	16%
嘔吐	10%
脹氣	10%
缺乏食慾	8%
消化不良	5%
呼吸、胸膈和縱膈疾病	
呼吸困難	12%
咳嗽	6%

皮膚及皮下組織疾病	
皮疹	8%
瘙癢	6%
骨髓肌與結締組織疾病	
背痛	6%
神經系統疾病	
頭痛	44%
頭暈	15%
感覺異常	6%

不良反應(發生率 1 至 <5 %) 包括：

一般疾病與給藥部位問題：流行性感冒症狀、頭寒。

心臟疾病：心悸不整、心絞痛、心臟衰竭、昏厥。

血管疾病：出血、高血壓、姿態性低血壓、血管擴張。

消化疾病：便秘、胃腸出血、胃炎。

血液及淋巴系統疾病：貧血、血小板減少、瘀斑。

肝臟疾病：肝酵素升高。

肌肉骨骼系統與結締組織疾病：關節痛、肌痛。

精神疾病：憂鬱、混亂、緊張不安。

神經系統疾病：嗜睡、失眠、健忘症、偏頭痛。

營養失調：脫水。

呼吸、胸膈和縱膈疾病：鼻出血、肺炎。

皮膚系統及皮下組織疾病：禿髮。

眼部疾病：視力異常、複視。

耳朵及內耳迷路疾病：耳鳴。

腎臟及泌尿疾病：血尿、腎衰竭。

其他較不常見不良反應(發生率 <1 %) 有：

心臟疾病：室性心悸過速、室上性心悸過速。

神經系統疾病：感覺減退。

用於兒科病人的臨床研究

在兒科病人中觀察到的不良反應發生頻率和成人病人相似。研究中觀察接受 AGRYLIN 治療 3 個月的兒科病人，最常見的不良反應是發燒、鼻出血、頭痛及疲勞，也觀察到脈搏增加和收縮壓或舒張壓下降至超出正常範圍但無臨床症狀的情形。其他不良反應報告在這些接受 AGRYLIN 治療的兒科病人有心悸、頭痛、噁心、嘔吐、腹痛、背痛、厭食、疲勞和肌肉痠痛。

8.3 上市後經驗

在 AGRYLIN 上市後使用已有以下的不良反應報告。由於這些反應是由人數不明的群體所自願通報，並不總是能準確的估計發生率或確認與藥物暴露的因果關係。

心臟疾病：變異型心絞痛(Prinzmetal angina)、尖端扭轉型心悸過速(Torsades de pointes)

呼吸、肺、縱膈疾病：間質性肺病(包括過敏性肺炎、嗜酸細胞性肺炎和間質性肺炎)(請見警告及注意事項)
腎及泌尿道疾病：腎小管間質性腎炎
肝膽道疾病：具臨床意義的肝毒性(包括有症狀的ALT、AST高於三倍ULN)
神經系統疾病：腦梗塞。

自發報告和文獻回顧報告的其他兒科病人不良反應尚包括：
血液及淋巴系統疾病：貧血
皮膚及皮下組織疾病：皮膚光敏反應
檢查：白血球數增加

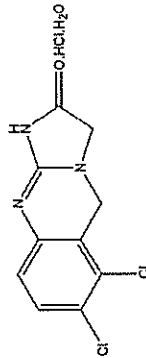
9. 過量

AGRYLIN在超過建議劑量時曾有造成低血壓的報告。AGRYLIN上市後曾有蓄意使用過量的案例，報告的症狀包括心悸、心跳過速及嘔吐。經過支持性治療後症狀解除。AGRYLIN療法造成的血小板降低劑量有關，因此，預期過量會引起血小板低下症而可能引發出血。一旦服用過量時，停止使用AGRYLIN並且監測血小板的數目以察知血小板低下症，觀察可能的併發症和流血。一旦血小板數目回到正常範圍即可考慮恢復使用AGRYLIN。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

AGRYLIN (anagrelide hydrochloride) 為一替血小板藥物。化學名為 6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo [2,1-b]quinazolin-2(3H)-one monohydrochloride monohydrate，分子式為 $C_{10}H_6Cl_2N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ ，分子量 310.55。結構式為：



Anagrelide hydrochloride 外觀為白色粉狀物，極微溶於水，略溶於 dimethyl sulfoxide 及 dimethylformamide。
AGRYLIN 為白色、不透明膠囊，裝有 0.5 毫克 anagrelide base (相當於 0.61 毫克 anagrelide hydrochloride)。

目前仍不清楚 anagrelide 降低血小板數目的確實機轉。在細胞培養研究中，anagrelide 能抑制 GATA-1 和 FOG-1 等巨核細胞形成(megakaryocytopoiesis)所需的轉錄因子之表現，導致血小板的生成減少。

10.2 藥效藥理特性

從接受 anagrelide 治療的正常志願受試者抽出的血液中發現巨核細胞發育的後有絲分裂期中斷的情形，且巨核細胞體積變小及倍數性減少。治療劑量下，anagrelide 不會使白血球數目或血液凝集參數產生明顯變化，而對於白血球參數可能有些微但不具臨床意義的影響。其活性代謝物 3-hydroxy anagrelide 在減少血小板的作用上具有和 anagrelide 類似的強度和效果，然而，3-hydroxy anagrelide 的暴露量(以血漿 AUC 計)約比 anagrelide 高出兩倍。Anagrelide 和 3-hydroxy anagrelide 能抑制環腺苷酸磷酸二酯酶 3 (cyclic AMP phosphodiesterase 3)，其中 3-hydroxy anagrelide 的強度約為 anagrelide 的 40 倍(IC₅₀ 分別為 0.9 和 36nM)。抑制 PDE3 不會改變血小板的生成。PDE3 抑制劑是一類能抑制血小板凝集的藥物。然而，anagrelide 只有在比一般減少血小板所需劑量更高的劑量下才能觀察到顯著的抑制血小板凝集效果。PDE3 抑制劑對心血管的影響包括使血管舒張、加強收縮力及加快心跳。

心臟電生理

一項雙盲、隨機、安慰劑和活性對照的交叉研究評估服用 anagrelide (0.5 毫克及 2.5 毫克單一劑量)對 60 位健康成年男性和女性的心跳速率和 QTc 間隔延長的可能性之影響。

研究當中觀察到心跳速率增加，劑量愈高愈明顯。藥物到達最高濃度時(0.5 - 4 小時)增加最多。平均心跳變化最大發生在投藥 2 小時後，接受 0.5 毫克劑量者每分鐘增加 7.8 下(+7.8 bpm)，接受 2.5 毫克劑量者則為 +29.1 bpm。

研究當中也觀察到平均 QTc 增加，劑量愈高愈明顯。相較於安慰劑，在接受 0.5 毫克及 2.5 毫克 anagrelide 後，經基期校正的平均 QTcI (依個別受試者進行校正)最大平均變化(95%信心上限)分別為 7.0 (9.8) 毫秒及 13.0 (15.7) 毫秒。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損傷

為期兩年的大鼠致癌性研究發現，與對照組相比，投予 30mg/kg/day (至少為人類在 1 毫克每天兩次劑量下的 AUC 暴露之 174 倍)的雌鼠之子宮腺癌發生率較高。雄鼠接受 3 mg/kg/day 以上的劑量及雌鼠接受 10 mg/kg/day 以上的劑量(分別至少為人類在 1 毫克每天兩次劑量下的 AUC 暴露之 10 及 18 倍)，腎上腺嗜鉻細胞瘤(phaeochromotomas)的發生率都比對照組高。

在細菌突變試驗(Ames)或小鼠淋巴瘤細胞(L5178Y, TK+/-)突變試驗中，anagrelide hydrochloride 不具致突變性，在人類淋巴瘤細胞進行離體染色體異常分析或在活體小鼠微核試驗中也都都不具致染色體斷裂性。

口服 anagrelide 至劑量最高達 240 mg/kg/day (以體表面積計算為人體最大建議劑量 10 毫克/天之 233 倍)對雌大鼠的生育力及生殖功能沒有影響。然而，在雌大鼠的生育研究中，口服 30 mg/kg/day 以上(以體表面積計算為人體最大建議劑量之 29 倍)的劑量會阻礙著床，並使存活的胚胎數減少。

藥物毒性及/或藥理學

在為期兩年的大鼠研究中，在經 anagrelide 治療的雄性和雌性大鼠觀察到非腫瘤性病變顯著增加，包括腎上腺(髓質增生症)、心臟(心肌肥厚與腔室擴張)、腎(腎積水、腎小管擴張和尿路上皮增生)和骨(股骨內生骨疣)。在經 anagrelide 治療的雄性大鼠觀察到下列組織中有血管方面的作用：胰臟(動脈炎動脈周圍炎、內膜增生和中間肥大)、腎(動脈炎動脈周圍炎、內膜增生和中間肥大)、坐骨神經(血管硬化)和睾丸(生精小管萎縮和血管堵塞)。

11. 藥物動力學特性

在 0.5 毫克至 2.5 毫克的劑量範圍內呈現劑量比例性。

吸收

口服 AGRYLIN 之後，至少 70% 經由胃腸道吸收。空腹的受試者在服藥後約一小時內 anagrelide 可達血漿中最高濃度。

在健康志願受試者所得到的藥物學資料中，比較速食與空腹狀態下 anagrelide 的藥物動力學，發現 1 毫克的 anagrelide 與食物併服時最高血中濃度(C_{max})減少 14%，但曲線下面積(AUC)增加了 20%。食物也使其活性代謝物 3-hydroxyanagrelide 之 C_{max} 下降 29%，但 AUC 不受影響。

排泄

Anagrelide 和 3-hydroxyanagrelide 的血漿排除半衰期分別為 1.5 及 2.5 小時。服用臨床治療劑量時，anagrelide 和 3-hydroxyanagrelide 都不會蓄積在血漿中。

代謝

Anagrelide 主要經由 CYP1A2 代謝為活性代謝物 3-hydroxyanagrelide，接著經 CYP1A2 代謝為非活性代謝物 RL603。給藥劑量中只有低於 1% 以 anagrelide 的形式出現在尿液中，3-hydroxyanagrelide 及 RL603 的形式則分別約占給藥劑量的 3% 和 16-20%。

排泄

Anagrelide 和 3-hydroxyanagrelide 的排泄排除半衰期分別為 1.5 及 2.5 小時。服用臨床治療劑量時，anagrelide 和 3-hydroxyanagrelide 都不會蓄積在血漿中。

藥物交互作用

Aspirin：以健康志願者為對象的兩項藥效學交互作用研究顯示，同時併用單一劑量 anagrelide 1 毫克和 aspirin 900 毫克或重複劑量每天各一次的 anagrelide 1 毫克和 aspirin 75 毫克，體外抗血小板凝集效果比單獨服用 aspirin 來得大。同時併用單一劑量 anagrelide 1 毫克和 aspirin 900 毫克對出血時間、凝血酶凝集時間(PT)或活性局部凝血素時間(aPTT)並無影響。

Digoxin 或 warfarin：人類活體交互作用研究顯示，anagrelide 不會影響 digoxin 或 warfarin 的藥物學性質，digoxin 或 warfarin 也不會影響 anagrelide 的藥物學性質。

特定族群

兒科病人：相較於成年病人(介於 19 至 57 歲)，孩童和青春前期(介於 7 至 16 歲)的原發性血小板增多症病人之 anagrelide 劑量標準化 C_{max} 和 AUC 較高，分別高出 17% 及 56%。

老年病人：相較於年輕成年病人(介於 22 至 50 歲)，老年病人(介於 65 至 75 歲)的 anagrelide C_{max} 和 AUC 分別高出 36% 及 61%，但在老年病人活性代謝物 3-hydroxyanagrelide 的 C_{max} 和 AUC 卻分別低了 42% 及 37%。

腎功能不全：單一劑量 1 毫克 anagrelide 的藥物學結果顯示，用於重度腎功能不全(肌酐清除率 <30 mL/min)的病人對 anagrelide 的藥物學無顯著影響。

肝功能不全：單一劑量 1 毫克 anagrelide 的藥物學結果顯示，中度肝功能不全(Child Pugh score 7-9)的病人平均 anagrelide C_{max} 為健康受試者的兩倍，總暴露量(AUC)則增為 8 倍。此外，相較於健康受試者，中度肝功能不全的病人平均 3-hydroxyanagrelide C_{max} 低了 24%，而平均 3-hydroxyanagrelide AUC 高了 77%。

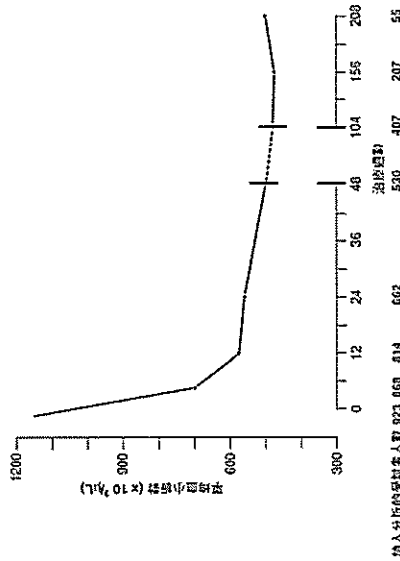
12. 臨床試驗資料

用於成年病人的臨床試驗：

在三項臨床試驗中，共 942 位骨髓增生腫瘤病人接受 AGRYLIN 治療，其中 551 位為原發性血小板增多症(ET)，117 位為真性紅血球過多症(PV)，178 位為慢性骨髓性白血病(CML)，96 位為其他類型的骨髓增生性腫瘤(OMPN)，OMPN 當中有 87 位是骨髓組織纖維化(OMF)和 9 位是無法分類的骨髓增生性腫瘤。

病人的血小板數目必須至少有一次達到 900,000/ μ L 以上或者達 650,000/ μ L 以上者並有確實證據可以證實是因血小板異常增殖造成的血小板增多症，皆可參加本臨床試驗。ET、PV、CML、OMPN 病人平均接受 AGRYLIN 治療的時間分別為 65、67、40 及 44 週，大約有 23% 病人接受長達 2 年的治療。AGRYLIN 的起始劑量為 0.5-2.0 毫克，每隔 6 小時給藥一次，如果血小板數目仍居高不下，則可增加劑量，但每日不得超過 12 毫克。有效的定義是指血小板數目降到接近生理水平(150,000-400,000/ μ L)。「反應者」的定義條件為：受試者血小板數目下降到 $\leq 600,000/\mu$ L 或比治療前減少至少 50%，且持續至少 4 週。病人接受治療的時間不足 4 週者皆不列入評估。結果以圖表示如下：

骨髓增生異常造成之血小板增多症的病人：
Anagrelide 治療期間平均血小板數



結果表示如下：

	治療時間									
	基期		週		週		週		週	
平均*	1131	923 [†]	4	12	24	48	2	3	4	
人數	683	868	575	526	484	460	437	457		
			814	662	530	407	207	55		

*x 10⁹/μL

[†]此三項臨床試驗共收錄 942 位罹患骨髓增生性腫瘤的病人，其中 923 位病人在研究期間均接受血小板數目檢測。

AGRYLIN 對於靜脈抽血病人及同時接受其他療法(包括：hydroxyurea、aspirin、interferon、radioactive phosphorus 及 alkylating agent)治療的病人仍然有效。

用於此種病人的臨床試驗：

一項開放的安全性及藥動學/藥效學臨床試驗中，共收錄 18 位 7 至 16 歲因 ET 而導致血小板增多症的兒科病人(8 位 7 至 11 歲孩童、10 位 12 至 16 歲青少年，平均 12 歲；8 位男孩、10 位女孩)，並與 17 位成年病人(平均年齡 66 歲；9 男 8 女)比較。在參與本試驗前，18 位兒科病人中有 17 位已接受 AGRYLIN 治療平均 2 年，17 位成年病人中則有 12 位如此。依照年齡將這些進入試驗前曾服用 AGRYLIN 的兒科及成年 ET 病人按照年齡分為三組(7 至 11 歲組、12 至 16 歲組及成人組)，以回溯性回顧病歷的方式查看劑量，加入試驗前三組病人起始的每日劑量中位數都是 1 毫克。其他 6 位在加入試驗時未曾接受 AGRYLIN 治療的病人，初始劑量為每日 0.5 毫克。試驗結束時，各年齡組病人的日維持劑量中位數分別為 7 至 11 歲孩童組的 1.75 毫克，12 至 16 歲青少年組的 2.25 毫克，及成人組的 1.5 毫克。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000 顆/瓶

13.2 效期

如外包装所示。

13.3 儲存條件

儲存溫度 25°C (77°F)，運送溫度 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F) [參見 USP 控制室溫]，存放於避光容器內。

14. 病人使用須知

- 劑量：告知病人將以週為單位調整其劑量，直到血小板數目降低到適當水準的劑量。這也將幫助病人適應常見的不良反應。告訴病人若出現研究性方面的問題，應與醫生聯繫以調整劑量或給藥頻率(請見用法及用量)。
- 心血管效應：告知病人，若出現胸痛、心悸，甚至感覺自己心跳不規則，須立即聯繫醫生(請見警語及注意事項)。
- 肺病風險：告知病人，若出現呼吸急促、雙腿或跟腫大、嘴唇及皮膚呈藍色，須立即聯繫醫生(請見警語及注意事項)。
- 出血風險：警告病人同時使用 aspirin (或其他影響血液凝結的藥物)可能會增加出血的風險。告訴病人若發生出血的徵象或症狀(如：吐血、血便或解黑便)或出現不明原因且比平時更常出現的瘀傷時，須立即聯繫醫生(請見警語及注意事項、交互作用)。
- 哺乳：告知病人在 AGRYLIN 治療期間及最後一次服藥一週內不要哺乳(請見特殊注意事項)。
- 不孕：告知其潛在生育力之女性 AGRYLIN 治療可能損害生育(請見特殊注意事項、臨床前安全性資料)。

製造廠：

Patheon Manufacturing Services LLC.
5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, USA
總商：台灣武田藥品工業股份有限公司
地址：台北市信義區松高路 1 號 17 樓
電話：0800-008-999
版本：US2024042110TW01

