

台灣安斯泰來製藥股份有限公司 函

機關地址：台北市中山區民生東路三段 10 號 5 樓
聯絡方式：(02) 2507-5799 ext. 254 吳茜瑱

受文者：台灣大昌華嘉股份有限公司
聯合國國際藥業股份有限公司

發文日期：中華民國 108 年 10 月 21 日
發文字號：製品管理課 (108) 字第 0246 號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：普通
附件：衛生福利部核准公文影本、仿單內容變更比較表

主旨：本公司產品『普樂可復膠囊 (Prograf Capsules)』仿單及賦形劑變更通知，敬請查照。

說明：一、本公司進口並供應全國各級醫療單位之產品：

產 品 名	起始批號
普樂可復膠囊 1 毫克 (Prograf Capsules 1mg)	1E3483A
普樂可復膠囊 5 毫克 (Prograf Capsules 5mg)	5E3067P

自上述批號起仿單及賦形劑變更，變更內容詳見：仿單內容變更比較表。

二、此次變更係依 衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1076046055 號及衛授食字第 1076046053 號辦理。該藥品的健保代碼及健保核價均無改變。

三、敬請發文通知 採購該藥品之醫院/診所/藥房。

董事長

張晉彰



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：林宏儒02-27878239

電子郵件信箱：weiting0825@fda.gov.tw

10480

台北市中山區民生東路三段10號5樓

受文者：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

發文日期：中華民國108年5月29日

發文字號：衛授食字第1076046055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：貴公司申請許可證衛署藥輸字第022043號「普樂可復膠囊1毫克」仿單及賦形劑變更一案(案號：1076046055)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司107年12月18日藥事開發(107)字第0242號及108年5月20日藥事開發108字第0120號藥品變更登記申請。

二、核准變更項目：

(一)仿單變更。

(二)賦形劑變更：(EACH CAPSULE CONTAINS)

1、HYPRMELLOSE.....1MG

2、CROSCARMELLOSE SODIUM.....1MG

3、LACTOSE MONOHYDRATE.....61.35MG

4、MAGNESIUM STEARATE.....0.65MG

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。如同時放置中、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、隨函檢還仿單核定本一份。

正本：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

副本：

部長陳時中

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：

聯絡人及電話：林宏儒02-27878239

電子郵件信箱：weiting0825@fda.gov.tw

10480

台北市中山區民生東路三段10號5樓

受文者：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

發文日期：中華民國108年5月29日

發文字號：衛授食字第1076046053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：貴公司申請許可證衛署藥輸字第022044號「普樂可復膠囊5毫克」仿單及賦形劑變更一案(案號：1076046053)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司107年12月18日藥事開發(107)字第0243號及108年5月20日藥事開發108字第0121號藥品變更登記申請。

二、核准變更項目：

(一)仿單變更。

(二)賦形劑變更：(EACH CAPSULE CONTAINS)

1、HYPROMELLOSE.....5MG

2、CROSCARMELLOSE SODIUM.....5MG

3、LACTOSE MONOHYDRATE.....123.6MG

4、MAGNESIUM STEARATE.....1.4MG

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。如同時放置中、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、隨函檢還仿單核定本一份。

正本：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

副本：

部長陳時中

普樂可復®膠囊 0.5 毫克，1 毫克，5 毫克仿單內容變更比較表

原				新				註解
2017 年 10 月改訂				無				之後以 版號確 認改訂 日期
【禁忌（以下病人不可給藥）】 (4) 懷孕及可能懷孕的婦女（參考「對孕婦、產婦、授乳婦之給藥」項目）				無				依最新 版 JP PI 更新中 文仿單
1.成分								依核准 的賦形 劑修正
	成分・含量	膠囊實體 中含有	賦形劑		成分・含量	膠囊實體 中含有	賦形劑	
Prograf capsules 0.5 mg	每一膠囊中含有 0.51 mg 的 tacrolimus 水合物（tacrolimus 0.5 mg）	Ferric ironoxide- Yellow Titanium dioxide	Hypromellose, Lactose Monohydrate, Croscarmellose Sodium, Magnesium	Prograf capsules 0.5 mg	每一膠囊中含有 0.51 mg 的 tacrolimus 水合物（tacrolimus 0.5 mg）	Ferric ironoxide- Yellow Titanium dioxide Gelatin	Hypromellose, Lactose Monohydrate, Croscarmellose Sodium, Magnesium	
Prograf capsules 1 mg	每一膠囊中含有 1.02 mg 的 tacrolimus 水合物（tacrolimus 1 mg）	Titanium dioxide	Stearate	Prograf capsules 1 mg	每一膠囊中含有 1.02 mg 的 tacrolimus 水合物（tacrolimus 1 mg）	Titanium dioxide Gelatin	Stearate	
Prograf capsules 5 mg	每一膠囊中含有 5.1 mg 的 tacrolimus 水合物（tacrolimus 5 mg）	Ferric ironoxide- Red Titanium dioxide		Prograf capsules 5 mg	每一膠囊中含有 5.1 mg 的 tacrolimus 水合物（tacrolimus 5 mg）	Ferric ironoxide- Red Gelatin Titanium dioxide		
(2) 其他不良反應								依 CCDS v1.2 更 新中文 仿單
	大於或等於 5% 或發生率不明				大於或等於 5% 或發生率不明			
腎臟	腎功能不全（BUN 上昇、肌酸酐上昇、肌酸酐廓清率降低、尿蛋白）（23.1%）			腎臟	腎功能不全（BUN 上昇、肌酸酐上昇、肌酸酐廓清率降低、尿蛋白）（23.1%）			
新陳代謝	高鉀血症、高尿酸血症、低鎂血症、肌酸激酶（肌胺酸磷酸激酶）			新陳代謝	高鉀血症、高尿酸血症、低鎂血症、肌酸激酶（肌胺酸磷酸激酶）（CPK）升			

	(CPK) 升高 ^(註)			高 ^(註1)		
心臟血管	血壓上昇		心臟血管	血壓上昇		
精神神經系統	震顫、運動失調 ^(註) 、幻覺 ^(註)		精神神經系統	震顫、運動失調 ^(註1) 、幻覺 ^(註1)		
胃腸道	心口灼熱 ^(註) 、消化道出血 ^(註)		胃腸道	心口灼熱 ^(註1) 、消化道出血 ^(註1)		
胰臟			胰臟			
肝臟	肝功能異常 (AST [GOT] 上昇、ALT [GPT] 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		肝臟	肝功能異常 (AST [GOT] 上昇、ALT [GPT] 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		
血液	嗜中性白血球減少 ^(註)		血液	嗜中性白血球減少 ^(註1)		
皮膚			皮膚			
其他	疼痛 ^(註) 、發紅 ^(註) 、眼睛痛 ^(註) 、多汗 ^(註) 、口渴 ^(註) 、感覺冷 ^(註)		其他	疼痛 ^(註1) 、 ^(註2) 、發紅 ^(註1) 、眼睛痛 ^(註1) 、多汗 ^(註1) 、口渴 ^(註1) 、感覺冷 ^(註1)		
發生率是根據本藥用於肝臟移植、骨髓移植及腎臟移植的結果。 註) 發生率不明			發生率是根據本藥用於肝臟移植、骨髓移植及腎臟移植的結果。 註 1) 發生率不明 註 2) 於獨立的病例中，曾被報導有肢體末端疼痛的症狀，這被視為是鈣調磷酸酶抑制劑誘發的疼痛症候群(Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS)的一部份，其通常在下肢呈現雙側且對稱的嚴重上行疼痛。			
6. 對孕婦、產婦、授乳婦等的給藥 (1) 孕婦等：孕婦或是可能懷孕之婦女不宜給藥。[在動物試驗（兔子）中有催畸形作用及胎兒毒性的報告 ³⁾ 。] (2) 授乳婦：本藥投與中應避免授乳。[有分泌至母乳中的報告]（參考[藥物動態]）			(1) 孕婦等：當預期的治療益處超過用藥的可能風險且無其它更安全的替代方法時，孕婦或可能懷孕的婦女可以考慮使用本藥治療。孕婦或是可能懷孕之婦女不宜給藥——[在動物試驗（兔子）中有催畸形作用及胎兒毒性的報告 ³⁾ 。]已有本藥會穿過人體胎盤的報告 ⁴⁾ 。據報告，孕婦於懷孕期間使用本藥，會早產及/或影響嬰兒(低出生體重、先天性畸形、高鉀血症、腎功能不全和胎兒窘迫) ⁵⁾⁶⁾ 。] Tacrolimus 可能會增加糖尿病孕婦(包括妊娠糖尿病)的高血糖症。定期監測母親的血糖。 Tacrolimus 可能會加重孕婦的高血壓並增			依最新版 JP PI 更新中文仿單

	<p>加子癇前症(pre-eclampsia)。監測並控制血壓。</p> <p>有生殖能力的女性及男性在使用 Tacrolimus 治療之前，應考慮使用適當的避孕方法。</p> <p>(2) 授乳婦：Tacrolimus 對母乳哺餵的嬰兒或乳汁產量的影響尚未評估。無法排除對新生兒的不利影響。本藥投與中應避免授乳。[有分泌至母乳中的報告] (參考[藥物動態])</p>	
8. 過量給藥 肝酵素上昇等的報告 ⁴⁾⁵⁾ 。	肝酵素上昇等的報告 ⁷⁾⁸⁾ 。	因應引用文獻更新，修正引用之文獻號碼。
10. 其他注意事項 在高劑量下生育輕微降低的現象 ⁶⁾ 。	在高劑量下生育輕微降低的現象 ⁹⁾ 。	
1. 血中濃度 藥物動態參數如下 ⁷⁾ 投與相同用量的 tacrolimus 膠囊和顆粒時的血中濃度參數如下 ⁸⁾	藥物動態參數如下 ¹⁰⁾ 投與相同用量的 tacrolimus 膠囊和顆粒時的血中濃度參數如下 ¹¹⁾	
2. 吸收 ⁹⁾	2. 吸收 ¹²⁾	
3. 分佈 ¹⁰⁾	3. 分佈 ¹³⁾	
4. 乳汁中的移轉 ¹¹⁾	4. 乳汁中的移轉 ⁶⁾	
5. 代謝 尿中及膽中之主要代謝物是脫甲基體及水酸化體 ¹²⁾	尿中及膽中之主要代謝物是脫甲基體及水酸化體 ¹⁴⁾	
6. 排泄 原型的 tacrolimus 在尿中排泄率是 1%或更低 ¹³⁾	原型的 tacrolimus 在尿中排泄率是 1%或更低 ¹⁵⁾	
【臨床試驗結果】		
1. 肝臟移植的排斥作用抑制 投與 tacrolimus(注射劑，膠囊)120 個病例的六個月存活率是 81.7% ¹⁴⁾¹⁵⁾ 。 504 個小兒病例的六個月存活率是 87.9% ¹⁶⁾ 。	投與 tacrolimus(注射劑，膠囊)120 個病例的六個月存活率是 81.7% ¹⁶⁾¹⁷⁾ 。 504 個小兒病例的六個月存活率是 87.9% ¹⁸⁾ 。	
2. 腎臟移植的排斥反應之抑制 74/186 例 (39.8%) 發生 101 次排斥反應 ⁷⁾¹⁷⁾¹⁸⁾	74/186 例 (39.8%) 發生 101 次排斥反應 ¹⁰⁾¹⁹⁾²⁰⁾	

<p>其中 55 例 (52.9%) 獲得了「有效」以上的改善¹⁹⁾。</p> <p>205 個小兒病例的一年存活率及移植植物存活率各為 99.3%及 97.3%²⁰⁾。</p>	<p>其中 55 例 (52.9%) 獲得了「有效」以上的改善²¹⁾。</p> <p>205 個小兒病例的一年存活率及移植植物存活率各為 99.3%及 97.3%²²⁾。</p>	
<p>3. 心臟移植的排斥反應之抑制</p> <p>在國外 tacrolimus(注射劑，膠囊)對於心臟移植產生的排斥反應的免疫抑制效果已經確認²¹⁻²⁴⁾。</p> <p>3 年的病人和移植器官存活率均為 100%，3 年累計排斥率為 50.0%。²⁵⁾</p>	<p>在國外 tacrolimus(注射劑，膠囊)對於心臟移植產生的排斥反應的免疫抑制效果已經確認²³⁻²⁶⁾。</p> <p>3 年的病人和移植器官存活率均為 100%，3 年累計排斥率為 50.0%。²⁷⁾</p>	
<p>【藥效藥理】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本藥抑制諸如 interleukin-2 和 interferon-γ 等 lymphokines 的產生，以及進一步抑制腫瘤壞死因子(TNF) alpha (一種炎性細胞激素)、interleukin-1 beta 和 interleukin-6 的產生²⁶⁾。 2. 本藥對免疫系統以外的骨髓細胞等的增殖之抑制作用很弱，因而呈現了選擇性²⁶⁻²⁷⁾。 3. 本藥在動物實驗中明確地抑制了同種性肝臟移植的移植器官排斥反應，且延長了存活期間(猴子²⁸⁾、狗²⁹⁾、大鼠³⁰⁾)。 4. 本藥具有加強大鼠肝細胞的增殖 (即，再生)及對門靜脈結紮的狗之肝臟萎縮可增強其恢復，且可促進細胞的增殖³¹⁻³³⁾。 5. 本藥在移植植物對宿主疾病 model 中，會抑制移植植物對宿主疾病反應，且延長了存活期間(小鼠³⁴⁾、大鼠³⁵⁾)。 6. 本藥在腎臟移植 model 中，明確地抑制了移植器官排斥反應，且延長了存活期間(狒狒³⁶⁾、狗³⁷⁾、大鼠³⁸⁾)。 7. 本藥在大鼠心臟移植 model 中，明確地抑制了移植器官排斥反應，且延長了存活期間³⁹⁾。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本藥抑制諸如 interleukin-2 和 interferon-γ 等 lymphokines 的產生，以及進一步抑制腫瘤壞死因子(TNF) alpha (一種炎性細胞激素)、interleukin-1 beta 和 interleukin-6 的產生²⁸⁾。 2. 本藥對免疫系統以外的骨髓細胞等的增殖之抑制作用很弱，因而呈現了選擇性²⁸⁻²⁹⁾。 3. 本藥在動物實驗中明確地抑制了同種性肝臟移植的移植器官排斥反應，且延長了存活期間(猴子³⁰⁾、狗³¹⁾、大鼠³²⁾)。 4. 本藥具有加強大鼠肝細胞的增殖 (即，再生)及對門靜脈結紮的狗之肝臟萎縮可增強其恢復，且可促進細胞的增殖³³⁻³⁵⁾。 5. 本藥在移植植物對宿主疾病 model 中，會抑制移植植物對宿主疾病反應，且延長了存活期間(小鼠³⁶⁾、大鼠³⁷⁾)。 6. 本藥在腎臟移植 model 中，明確地抑制了移植器官排斥反應，且延長了存活期間(狒狒³⁸⁾、狗³⁹⁾、大鼠⁴⁰⁾)。 7. 本藥在大鼠心臟移植 model 中，明確地抑制了移植器官排斥反應，且延長了存活期間⁴¹⁾。 	
<p>【主要文獻】</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) Curran, C.F. et al.: Transplantation 62 1376, 1996 [PRG04546] 5) Mrvos, R. et al.: J. Toxicol. Clin. 35 395, 1997 [PRG05400] 6) Hisatomi, A. et al.: Astellas internal report (DIR940072) 7) Ishibashi, M. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 294, 1994 [PRG02352] 	<ol style="list-style-type: none"> 4) Zheng, S. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6): 988, 2013 [PRG-36798] 5) Coscia, L.A. et al.: Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 28(8): 1174, 2014 [PRG-36799] 6) Jain, A. et al.: Transplantation 64 (4): 559, 1997 [PRG-05533] 7) Curran, C.F. et al.: Transplantation 62 1376, 1996 [PRG04546] 	<p>引用文獻更新</p>

8) Takahara, S. et al.: Konnichi no Ishoku (Transplantation Now) 12 537, 1999 [PRG08414]	8) Mrvos, R. et al.: J. Toxicol. Clin. 35 395, 1997 [PRG05400]
9) Dressler, D. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 59 151, 1996 [PRG03974]	9) Hisatomi, A. et al.: Astellas internal report (DIR940072)
10) Iwasaki, K. et al.: Pharmacokinetics 13 259, 1998 [PRG06905]	10) Ishibashi, M. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 294, 1994 [PRG02352]
11) Jain, A. et al.: Transplantation 64 559, 1997 [PRG05533]	11) Takahara, S. et al.: Konnichi no Ishoku (Transplantation Now) 12 537, 1999 [PRG08414]
12) Christians, U. et al.: Transplant. Proc. 23 2741, 1991 [PRG00688]	12) Dressler, D. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 59 151, 1996 [PRG03974]
13) Venkataramanan, R. et al.: Transplant. Proc. 23 2736, 1991 [PRG00687]	13) Iwasaki, K. et al.: Pharmacokinetics 13 259, 1998 [PRG06905]
14) Uemoto, S. et al.: Rinsho Masui (Journal of Clinical Anesthesia) 17 1087, 1993 [PRG01833]	14) Jain, A. et al.: Transplantation 64 559, 1997 [PRG05533]
15) Inomata, Y. et al.: Transplantation 61, 247, 1996 [PRG03643]	15) Christians, U. et al.: Transplant. Proc. 23 2741, 1991 [PRG00688]
16) Astellas internal report (DIR080177)	16) Venkataramanan, R. et al.: Transplant. Proc. 23 2736, 1991 [PRG00687]
17) Fukao, K. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 614, 1994 [PRG02754]	17) Uemoto, S. et al.: Rinsho Masui (Journal of Clinical Anesthesia) 17 1087, 1993 [PRG01833]
18) Ochiai, T. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 650, 1994 [PRG02756]	18) Inomata, Y. et al.: Transplantation 61, 247, 1996 [PRG03643]
19) Takahashi, K. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 682, 1994 [PRG02757]	19) Astellas internal report (DIR080177)
20) Astellas internal report (DIR080178)	20) Fukao, K. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 614, 1994 [PRG02754]
21) Reichart, B. et al.: J. Heart Lung Transplant. 17 775, 1998 [PRG07233]	21) Ochiai, T. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 650, 1994 [PRG02756]
22) Taylor, D.O. et al.: J. Heart Lung Transplant. 18 336, 1999 [PRG07960]	22) Takahashi, K. et al.: Ishoku (Transplant.) 29 682, 1994 [PRG02757]
23) Mentzer, R. M. Jr. et al.: Transplantation 65 109, 1998 [PRG06237]	23) Astellas internal report (DIR080178)
24) Pham, S. M. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111 764, 1996 [PRG03803]	24) Reichart, B. et al.: J. Heart Lung Transplant. 17 775, 1998 [PRG07233]
25) Astellas internal report (Heart transplant patients, Drug-use results survey, etc.) (DIR 120159)	25) Taylor, D.O. et al.: J. Heart Lung Transplant. 18 336, 1999 [PRG07960]
26) Kino, T. et al.: J. Antibiot. 40 1256, 1987 [PRG00003]	26) Mentzer, R. M. Jr. et al.: Transplantation 65 109, 1998 [PRG06237]
27) Sakuma, S. Et al. : Br. J. Pharmacol. 130 1655, 2000 [PRG09368]	27) Pham, S. M. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111 764, 1996 [PRG03803]
28) Monden, M. et al. Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) 66, 1990 [PRG00207]	28) Astellas internal report (Heart transplant patients, Drug-use results survey, etc.) (DIR 120159)
29) Todo, S. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) 64, 1987 [PRG00039]	29) Kino, T. et al.: J. Antibiot. 40 1256, 1987 [PRG00003]
30) Inagaki, K.: Hiroshima Daigaku Igaku Zasshi (Journal of Hiroshima University Medicine) 36 81, 1988 [PRG00110]	30) Sakuma, S. Et al. : Br. J. Pharmacol. 130 1655, 2000 [PRG09368]
31) Okamura, N.: Ishoku (Transplant.) 26 436, 1991 [PRG00678]	31) Monden, M. et al. Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) 66, 1990 [PRG00207]
32) Mazzaferro, V. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) 93, 1990 [PRG00216]	32) Todo, S. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) 64, 1987 [PRG00039]
33) Loréal, O. et al.: Transplant. Proc. 23 2825, 1991 [PRG00715]	33) Inagaki, K.: Hiroshima Daigaku Igaku Zasshi (Journal of Hiroshima University Medicine) 36 81, 1988 [PRG00110]
34) Sakuma, S. et al.: Astellas internal report (DIR 940004)	34) Okamura, N.: Ishoku (Transplant.) 26 436, 1991 [PRG00678]
35) Markus, P.M. et al.: Surgery 110 357, 1991 [PRG00582]	35) Mazzaferro, V. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) 93, 1990 [PRG00216]
36) Todo, S. et al.: Surgery 106 444, 1989 [PRG00091]	36) Loréal, O. et al.: Transplant. Proc. 23 2825, 1991 [PRG00715]
37) Ochiai, T. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) 53, 1987 [PRG00035]	37) Sakuma, S. et al.: Astellas internal report (DIR 940004)
38) Jiang, H. et al.: Astellas internal report (DIR960009)	38) Markus, P.M. et al.: Surgery 110 357, 1991 [PRG00582]
39) Ochiai, T. et al.: Transplantation 44 734, 1987 [PRG00050]	39) Todo, S. et al.: Surgery 106 444, 1989 [PRG00091]

	39) Ochiai, T. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) 53, 1987 [PRG00035] 40) Jiang, H. et al.: Astellas internal report (DIR960009) 41) Ochiai, T. et al.: Transplantation 44 734, 1987 [PRG00050]	
--	---	--