

安瑞福® 0.5 毫克, 1 毫克, 5 毫克 持續性藥效膠囊

Advagraf® 0.5 mg, 1 mg, 5 mg Prolonged-release hard capsules

0.5 毫克持續性藥效膠囊：衛署藥驗字第 024894 號

1 毫克持續性藥效膠囊：衛署藥驗字第 024896 號

5 毫克持續性藥效膠囊：衛署藥驗字第 024895 號

須由醫師處方使用。
版本日期：2023-01-05
版次：3

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Advagraf® 0.5 毫克持續性藥效膠囊每一膠囊含有 0.5 毫克的 tacrolimus(以單水化合物的形式)。

Advagraf® 1 毫克持續性藥效膠囊每一膠囊含有 1 毫克的 tacrolimus(以單水化合物的形式)。

Advagraf® 5 毫克持續性藥效膠囊每一膠囊含有 5 毫克的 tacrolimus(以單水化合物的形式)。

1.2 賦形劑

Hypromellose
Ethylcellulose
Lactose monohydrate
Magnesium stearate

Capsule shell:
Titanium dioxide
Yellow iron oxide
Red iron oxide
Sodium laurilsulfate
Gelatin

Printing ink:
Shellac
Lecithin (soya)
Simeticone
Red iron oxide
Hydroxypropylcellulose

1.3 劑型

持續性藥效膠囊

1.4 藥品外觀

Advagraf® 0.5 毫克持續性藥效膠囊

明膠膠囊，淡黃色膠囊帽上印有“0.5 mg”紅色字樣，橘色膠囊體上印有“★647”紅色字樣，內容物為白色粉末。

Advagraf® 1 毫克持續性藥效膠囊

明膠膠囊，白色膠囊帽上印有“1 mg”紅色字樣，橘色膠囊體上印有“★677”紅色字樣，內容物為白色粉末。

Advagraf® 5 毫克持續性藥效膠囊

明膠膠囊，灰紅色膠囊帽上印有“5 mg”紅色字樣，橘色膠囊體上印有“★687”紅色字樣，內容物為白色粉末。

2 適應症

成人肝、腎移植之第一線用藥或成人肝、腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥是一天一次的口服 tacrolimus 處方。Advagraf® 治療須由專業人士小心地加以監測。本藥之處方，以及改變免疫抑制的任何治療都只能由有免疫抑制治療與處置器官移植病人有經驗的醫師進行。

在沒有臨床監督的情形下，tacrolimus 的不同口服劑型不得互相替換。

無意、非故意或未監督的情形下替換不同釋放特性的 tacrolimus 口服劑型是不安全的。因為 tacrolimus 全身性暴露量的相關臨床差異，可能導致移植排斥或不良反應的發生率增加，包括免疫抑制不足或抑制過度。病人應維持服用 tacrolimus 的單一劑型和相應的每日給藥療法；劑型或給藥療法的更改應僅在移植專家的密切監督下進行（請參閱第 5 項與第 8 項）。轉換為任何替代劑型後，必須進行治療藥物監測及劑量調整，以確保維持 tacrolimus 的全身暴露量。

劑量

下列起始建議劑量只是概略指標。Advagraf® 在移植手術後初期與其他免疫抑制劑一起常規使用。劑量可能會視選擇的免疫抑制療法而有所不同。Advagraf® 的劑量應根據病人對排斥反應的臨床評估與個別的耐受性，並輔以 tacrolimus 血中濃度的監測而調整（見下文之“藥物治療監測”）。如果出現排斥的臨床徵兆，必須考慮更改免疫抑制治療方案。

在首次移植腎臟與肝臟的病人，與使用劑量相當的 Prograf 相比，使用 Advagraf® 治療第一天的 tacrolimus AUC₀₋₂₄ 分別降低了 30%與 50%。到第 4 天，藉測量血中濃度谷值顯示，在腎臟或肝臟移植病人，使用這兩種處方的全身暴露量類似。在移植手術後使用 Advagraf® 的最初兩週建議小心並經常監測 tacrolimus 的血中濃度谷值，以確保在這段移植手術之後期間有適當的藥品暴露量。因為 tacrolimus 的廓清率很低，所以調整 Advagraf® 的劑量後需要幾天才會達到穩定狀態。

為了抑制移植排斥作用，必須維持免疫抑制作用，因此並沒有口服治療期間的限制。

預防腎臟移植排斥作用

Advagraf® 治療應該以 0.20-0.30 毫克/公斤/天的劑量開始，每天早上服用一次。應該在移植手術完成後 24 小時內開始給藥。

Advagraf® 的劑量在移植手術後期間通常會減低。有些案例可能停用併用的免疫抑制療法，形成 Advagraf® 單一治療。在移植手術後病人情況的變化可能會使 tacrolimus 的藥動學改變，因此需要進一步調整 Advagraf® 的劑量。

預防肝臟移植排斥作用

Advagraf® 治療應該以 0.10-0.20 毫克/公斤/天的劑量開始，每天早上服用一次。應該在移植手術完成後約 12-18 小時開始給藥。

Advagraf® 的劑量在移植手術後期間通常會減低。有些案例可能停用併用的免疫抑制療法，而使用 Advagraf® 單一治療。在移植手術後病人情況的改善可能會使 tacrolimus 的藥動學改變，因此需要進一步調整 Advagraf® 的劑量。

由 Prograf 治療轉換為 Advagraf® 治療

持續服用 Prograf 膠囊一天兩次，而需要轉換為 Advagraf® 一天一次的移植病人應該根據每日總劑量一比一 (mg:mg) 的方式轉換。Advagraf® 應在早上服用。轉換後應監測 tacrolimus 的血中濃度谷值，需要時調整劑量以維持相似的全身暴露量。

臨床狀況穩定而以每日總劑量一比一 (mg:mg) 的方式由 Prograf 膠囊（一天二次）改用 Advagraf®（一天一次）治療的病人，Advagraf® 的 tacrolimus 全身暴露量 (AUC₀₋₂₄) 大約比 Prograf 低 10%。Tacrolimus 濃度谷值 (C₂₄) 與全身暴露量 (AUC₀₋₂₄) 之間的關係，Advagraf® 與 Prograf 二者類似。從 Prograf 膠囊轉換成 Advagraf® 時，應在轉換前與轉換後二週內測量 tacrolimus 濃度谷值。轉換後，應監測 tacrolimus 濃度谷值，需要時調整劑量以維持相似的全身暴露量。應該調整劑量以維持相似的全身暴露量。

由 cyclosporin 治療轉換為 tacrolimus 治療

在成人肝、腎移植 cyclosporin 無效的情況下，欲轉換為 Advagraf 一天一次時，治療應該以腎臟與肝臟移植中預防排斥作用所建議的起始口服劑量開始。病人以 cyclosporin 為主的治療轉換為以 tacrolimus 為主的治療時應小心（見第 5 項及第 7 項）。不建議將 cyclosporin 與 tacrolimus 合併使用。應該考量 cyclosporin 血中濃度與病人的臨床狀況後再進行 Advagraf® 治療。如有 cyclosporin 血中濃度升高的情形，應延緩給藥。實際上，Advagraf® 治療通常在停止給予 cyclosporin 之後 12-24 小時才開始。由於 cyclosporin 的廓清率可能受影響，因此轉換治療方法以後應該繼續監測 cyclosporin 的血中濃度。

移植排斥作用之治療

增加 tacrolimus 的劑量、補充皮質類固醇治療、短期採用單株/多株抗體都曾被用來控制排斥發作。如果出現中毒徵兆，例如嚴重的不良反應（見第 8 項），必須降低 Advagraf® 的劑量。

藥物治療監測

劑量應以對個別病人的排斥反應與耐受性的臨床評估為主要依據，並輔以 tacrolimus 血中濃度的監測。

有一些免疫定量分析可以檢測全血 tacrolimus 濃度來輔助適當的給藥。應依照所採用的定量法知識，謹慎地將測得病人的血中濃度與發表於文獻上的數值進行比較評估。在現階段的臨床作業上是採用免疫定量分析法來監測全血濃度，以 tacrolimus 濃度谷值 (C₂₄) 與全身暴露量 (AUC₀₋₂₄) 的關係來說，Advagraf® 與 Prograf 這兩種處方類似。

在移植手術後期間應監測 tacrolimus 的全血濃度谷值。Tacrolimus 的全血濃度谷值應在投與 Advagraf® 後約 24 小時，正要給予下一次劑量之前測定。建議在移植後的最初兩週要經常監測血中濃度谷值，在維持治療期間亦應定期監測。從 Prograf 轉換成 Advagraf®、調整劑量、改變免疫抑制療法、或者同時給予會改變 tacrolimus 全血濃度的藥物之後，也要密切監測 tacrolimus 的血中濃度谷值（見藥物及其他形式的交互作用）。監測血中濃度的頻率應該依據臨床需要。由於 tacrolimus 的廓清率很低，因此調整 Advagraf® 的劑量之後可能需要幾天才會達到預定的穩定狀態。

從臨床研究得到的資料顯示，常 tacrolimus 的血中濃度谷值維持在 20 ng/ml 以下時，大多數病人的病情可以成功地被控制。判讀全血濃度時必須考慮病人的臨床狀況。在臨床使用上，移植後初期的 tacrolimus 全血濃度谷值在肝臟移植病人通常是 5-20 ng/ml，在腎臟和心臟移植病人則為 10-20 ng/ml。在隨後的維持治療期間，接受肝臟、腎臟、與心臟移植者的血中濃度通常要保持在 5-15 ng/ml 的範圍之內。

用法

Advagraf® 是一天服用一次的 tacrolimus 口服劑型。建議 Advagraf® 的口服每日劑量在每天早上服用一次。從鋁箔片取出 Advagraf® 持續藥效膠囊之後應該立即服用。應告知病人不要誤服乾燥劑。膠囊應以液體整粒吞服（最好是水）。Advagraf® 應空腹服用，或者至少在飯前 1 小時或飯後 2-3 小時服用，以達到最大吸收（見第 11 項）。如果早上忘記服藥，應儘快在當天補服，而不應在第二天服用雙倍劑量。

對於手術後無法立即接受口服劑型的病人，tacrolimus 治療可以由靜脈投與該適應症建議口服劑量五分之一的劑量開始（見普樂可復濃縮輸注液的仿單）。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全：

有嚴重肝功能不全的病人可能需要減低劑量，使 tacrolimus 血中濃度谷值維持在建議目標範圍內。

腎功能不全：

Tacrolimus 的藥動學不受腎功能的影響(見第 11 項)，因此無須調整劑量。然而由於 tacrolimus 可能有腎毒性，所以建議應仔細監測腎功能。(包括血清肌酸酐 (creatinine) 濃度，計算肌酸酐廓清率及監測排尿量)。

種族：

與白種人相比，黑人病人可能需要比較高的劑量才能達到類似的濃度谷值。

性別：

沒有證據顯示男女病人需要不同的劑量才能達到類似的濃度谷值。

老年人：

目前沒有證據顯示老年人需要調整劑量。

兒童：

尚未確定 Advagraf® 用於 18 歲以下兒童中的安全性和有效性。

無法由目前有限的數據中得出兒童病人使用的建議劑量。

4 禁忌

對 tacrolimus 或本品其他賦形劑過敏者。

對其他大環內酯 (macrolides) 過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

曾經觀察到用藥錯誤，包括不小心的、無意的、不受監督的替換 tacrolimus 的速度劑型或持續性藥效劑型。這可能引起嚴重的不良事件，包括移植排斥反應或其他副作用，後者可能是 tacrolimus 的暴露量不足或過多造成的結果。病人應以相當的每日劑量，保持單一的 tacrolimus 劑型；只有在移植專科醫師的監督下，才可以改變劑型或療法(見第 3 項與第 8 項)。

因為安全性及/或療效的資料有限，故不建議 18 歲以下的兒童使用 Advagraf®。

目前還沒有在成人異體移植病人使用持續性藥效劑型 Advagraf® 來治療對其他免疫抑制藥物無效的臨床資料。

目前還沒有在成年異體心臟移植的病人使用 Advagraf® 來預防移植排斥反應的臨床資料。

在移植手術後初期應對下列參數作定期監測：血壓、心電圖、神經與視力狀況、空腹血糖濃度、電解質濃度 (尤其是血鉀)、肝功能、腎功能、血液學參數、凝血值、及血漿蛋白測定。如果發現這些參數的變化具有臨床相關的變化，則應考慮調整免疫抑制療法。

可能產生交互作用的物質

CYP3A4 抑制劑或誘導劑只有在諮詢過移植專科醫師後，才可以與 tacrolimus 併用，因為藥物交互作用可能導致嚴重的不良反應，包括排斥或毒性 (見第 7 項)。

CYP3A4 抑制劑

與 CYP3A4 抑制劑併用可能會增加 tacrolimus 的血中濃度，從而可能導致嚴重的不良反應，包括腎毒性、神經毒性和 QT 間期延長。建議應避免併用 tacrolimus 與 CYP3A4 的強抑制劑 (例如 ritonavir、cobicistat、ketoconazole、itraconazole、posaconazole、voriconazole、telithromycin、clarithromycin 或 josamycin)。若無可避免，應經常監測 tacrolimus 的血中濃度，從併用的最初幾天開始，在移植專科醫師的監督下，適時調整 tacrolimus 的劑量，以維持類似的 tacrolimus 暴露量。還要密切監測腎功能、心電圖 (包括 QT 間期) 和病人的臨床狀況。

劑量調整必須以每位病人的個別情況為依據，可能需要在治療開始時立即減少劑量 (見第 7 項)。

同樣的，停用 CYP3A4 抑制劑可能會影響 tacrolimus 的代謝率，從而導致 tacrolimus 的血中濃度低於治療水平，因此需要密切監測及移植專科醫師之監督。

CYP3A4 誘導劑

與 CYP3A4 誘導劑併用可能會降低 tacrolimus 的血中濃度，從而可能增加移植排斥的風險。建議應避免併用 tacrolimus 與 CYP3A4 強誘導劑 (例如 rifampicin、phenytoin、carbamazepine)。若無可避免，應經常監測 tacrolimus 的血中濃度，從併用的最初幾天開始，在移植專科醫師的監督下，適時調整 tacrolimus 的劑量，以維持類似的 tacrolimus 暴露量。還要密切監測移植功能 (見第 7 項)。

同樣的，停用 CYP3A4 誘導劑可能會影響 tacrolimus 的代謝率，從而導致 tacrolimus 的血中濃度超過治療水平，因此需要密切監測及移植專科醫師之監督。

草藥製劑

服用 Advagraf® 期間應避免使用含有聖約翰草 (Hypericum perforatum) 的草藥製劑或其他草藥製劑，因為有產生交互作用的風險，可能降低 tacrolimus 的血中濃度和減少 tacrolimus 的臨床效果，或者增加 tacrolimus 的血中濃度和 tacrolimus 毒性的風險 (見第 7 項)。

其他交互作用

應避免併用 cyclosporin 和 tacrolimus，而且將 tacrolimus 給予以前曾經用過 cyclosporin 的病人時應小心 (見第 3 項及第 7 項)。

應避免攝取大量的鉀或服用保鉀型利尿劑 (見第 7 項)。

Tacrolimus 與某些已知有神經毒性的藥品併用會增加這些毒性作用（見第 7 項）。

疫苗接種

免疫抑制劑可能會影響對疫苗接種的反應，在 tacrolimus 治療期間接種疫苗的效果比較差。應避免使用減毒活性疫苗。

腎毒性

Tacrolimus 可能導致移植後的病人腎功能不全。若沒有積極干預，病人的急性腎功能損害，可能會發展為慢性腎功能不全。應密切監測腎功能不全的病人，因為可能需要減少 tacrolimus 的劑量。當 tacrolimus 與腎毒性相關藥物併用時，腎毒性的風險可能會增加（見第 7 項）。應避免併用 tacrolimus 和已知具有腎毒性作用的藥物。若無可避免併用時，應密切監測 tacrolimus 的血中濃度和腎功能，如果出現腎毒性應考慮減量。

胃腸道功能障礙

曾有使用 tacrolimus 治療的病人發生胃腸道穿孔的報告。由於胃腸道穿孔是重要醫療事件，可能導致危及生命或嚴重的狀況，一出現疑似症狀或徵象，就應立即考慮適當的治療。

在腹瀉發作期間，tacrolimus 的血中濃度可能會顯著改變，因此建議在腹瀉發作期間應額外監測 tacrolimus 的血中濃度。

心臟病

極少數接受 Prograf 治療的病人曾見到心室肥大或心中膈肥大，被通報為心肌病變，使用 Advagraf® 也可能發生這種症狀；大部分病例是可逆轉的，發生時 tacrolimus 的血中濃度谷值比建議的最高濃度高出許多。可能增加這些症狀的其他危險因子包括事先已存在的心臟病、使用皮質類固醇、高血壓、腎或肝功能不全、感染、體液過量與水腫。因此對於接受大量免疫抑制的高危險病人，建議在手術前與手術後（例如最初在 3 個月，然後在 9-12 個月）利用心臟超音波或心電圖來監測心血管功能。如果出現不正常的現象，應該考慮降低 Advagraf® 的劑量或者停藥轉換成另一種免疫抑制療法。Tacrolimus 可能會延長 QT 間期，也可能會引起 *Torsades de pointes*。有 QT 間期延長危險因子的病人應小心使用，包括個人或家族有 QT 間期延長、充血性心衰竭、緩脈心律不整及電解質異常等病史的病人。被診斷出或疑似罹患先天性 QT 症候群或後天性 QT 間期延長的病人，或併服藥物已知會延長 QT 間期、引起電解質異常、或增加 tacrolimus 暴露量的病人亦應小心（見第 7 項）。

淋巴細胞增生疾病與惡性病

曾有報告指出，接受 tacrolimus 治療的病人罹患 Epstein-Barr 病毒（EBV）相關性淋巴細胞增生疾病（見第 8 項）。同時給予免疫抑制劑例如抗淋巴細胞抗體（如 basiliximab、daclizumab）會增加 EBV 相關性淋巴增生疾病的風險。曾有報告指出，EBV 病毒殼抗原（Viral Capsid Antigen, VCA）陰性之病人發生淋巴增生疾病的風險會升高。因此在這些病人開始用 Advagraf® 治療前，應確定

EBV-VCA 的血清學。在治療期間則建議用 EBV-PCR 法小心加以監測。陽性 EBV-PCR 可能持續幾個月，但它本身並不表示淋巴增生疾病或淋巴瘤。如同其他免疫抑制劑，發生二次癌症的風險不明（見第 8 項）。

如同其他免疫抑制劑，因為可能有惡性皮膚變化的風險，所以病人應該穿防護性衣著，並使用防曬係數高的防曬乳液，以減少暴露於陽光或紫外線之下。

感染(包括伺機性感染)

接受免疫抑制劑治療的病人(包括 Advagraf®)發生感染，包括伺機性感染(細菌、黴菌、病毒和/或原蟲感染)的風險會增加。例如 CMV 感染、BK 病毒與腎病有關，JC 病毒與漸進性多病灶腦白質病（Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）有關。病人感染病毒性肝炎(例如 B 型和 C 型肝炎)的再活化及重新感染、以及可能演變成慢性的 E 型肝炎)的風險也會增加。這些感染往往與高總體免疫抑制負擔有關，可能導致嚴重或致命的情況包含移植排斥，醫師對肝功能、腎功能或神經症狀惡化的免疫抑制病人作鑑別診斷時，應考慮這些情況。應依照適當的臨床指引進行預防和管理。

後側腦部可逆性腦病變徵候群(PRES)

接受 tacrolimus 治療的病人曾有發生後側腦部可逆性腦病變徵候群(posterior reversible encephalopathy syndrome；PRES)的報告。如果使用 tacrolimus 的病人顯示出 PRES 的症狀，例如頭痛、精神狀態改變、癲癇發作及視覺障礙，應做放射診斷檢查(如 MRI)。若診斷是 PRES，建議充分控制血壓與癲癇發作，並且立即停止全身性 tacrolimus 治療。大部分病人在採取適當措施之後完全康復。

眼功能障礙

接受 tacrolimus 治療的病人曾有發生眼功能障礙，有時進展為視力喪失的案例報告。部份案例有決定轉為替代免疫抑制療法的報告。應建議病人告知是否有視力變化、色覺變化、視力模糊或視野缺損，若有上述情況，建議應盡快評估是否要轉診給眼科醫師。

單純紅血球再生不良(Pure Red Cell Aplasia)

接受 tacrolimus 治療的病人曾有發生單純紅血球再生不良貧血（PRCA）的案例報告。報告指出所有的病人都有 PRCA 危險因子，如微小病毒 B19 型感染，與 PRCA 相關的潛在疾病或合併用藥。

特殊族群

使用在非白種人病人與與高免疫風險的病人（例如再移植、有群體反應性抗體 [panel reactive antibody, PRA]）的經驗有限。

有重度肝功能不全的病人可能需要降低劑量(見第 3 項)。

賦形劑

Advagraf® 膠囊含有乳糖，有半乳糖不耐症、全乳糖酶缺乏症，或有葡萄糖-半乳糖吸收障礙等少見遺傳疾病的病人不可服用本品。

用來標示 Advagraf® 膠囊的印刷墨水含有大豆卵磷脂。對於對花生或大豆過敏的病人，應衡量過敏反應的嚴重性與使用 Advagraf® 之利弊得失。本品每粒膠囊的鈉含量低於 1 毫莫耳 (mmol) (23 毫克)，也就是說基本上「不含鈉」。

5.3 操作機械能力

Tacrolimus 可能引起視覺與神經性的干擾作用。Advagraf® 與酒精一同使用時，這種干擾作用會被加強。

Tacrolimus (Advagraf®) 對開車與使用器械的能力的影響尚未經研究。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

人體試驗數據顯示 tacrolimus 能透過胎盤，在子宮內暴露 tacrolimus 的嬰兒可能有早產、先天性缺陷/先天性異常、低出生體重和胎兒窘迫的風險。懷孕期間使用 tacrolimus 與早產、新生兒血鉀過高和腎功能障礙有關。Tacrolimus 可能會增加糖尿病孕婦（包括妊娠糖尿病）的高血糖症，應定期監測母親的血糖。Tacrolimus 可能會加重孕婦的高血壓並增加子癰前症 (pre-eclampsia)，應監測並控制血壓。有生殖能力的女性和男性在開始用 tacrolimus 治療之前，應考慮使用適當的避孕方法。對於懷孕婦女，當沒有其他更安全的替代方法而且治療效益超過對胎兒的潛在風險時，可以考慮使用 tacrolimus 治療。

動物數據

在整個器官形成期間對懷孕母兔口服給予 0.32 毫克/公斤 tacrolimus（以體表面積計算，為臨床建議劑量 [0.2 毫克/公斤/天] 的 0.5 倍），會產生母體毒性和流產。給予 1 毫克/公斤 tacrolimus（臨床建議劑量 [0.2 毫克/公斤/天] 的 1.6 倍）時，觀察到胎兒胎兒致死性和胎兒畸形（心室發育不全、心室中隔缺損、球狀主動脈弓、動脈導管狹窄、臍膨出、膽囊缺失、骨骼異常）。在整個器官形成期間對懷孕大鼠口服給予 3.2 毫克/公斤 tacrolimus（臨床建議劑量 [0.2 毫克/公斤/天] 的 2.6 倍），會產生母體毒性/致死性、胚胎胎兒致死性和剖腹產母鼠的胎兒體重減輕，以及母鼠分娩的幼鼠存活力降低和子代心室中隔缺損。在一項產前/產後發育研究中，在懷孕大鼠妊娠晚期（器官形成後）和整個哺乳期口服給予 tacrolimus 會產生母體毒性。在 3.2 毫克/公斤 tacrolimus（臨床建議劑量 [0.2 毫克/公斤/天] 的 2.6 倍）劑量下，影響分娩以及降低幼鼠存活力；在這些早期死亡的幼鼠中，觀察到腎水腫的發病率增加。在 1.0 毫克/公斤 tacrolimus（臨床建議劑量 [0.2 毫克/公斤/天] 的 0.8 倍）劑量下，觀察到幼鼠體重減輕。自交配前經整個妊娠期到哺乳期對大鼠口服給予 tacrolimus，在 3.2 毫克/公斤（臨床建議劑量 [0.2 毫克/公斤/天] 的 2.6 倍）劑量下，會產生母體毒性/致死性、胚胎胎兒流產和幼鼠存活力降低。在死亡子代中觀察到心室中隔缺損、腎積水、顛面畸形和骨骼影響。在 1 毫克/公斤（臨床建議劑量 [0.2 毫克/公斤/天] 的 0.8 倍）劑量下，觀察到對分娩的影響（導致無法存活幼鼠的不完全分娩）（見第 10.3 項：臨床前安全性資料）。

6.2 哺乳

人體資料顯示 tacrolimus 可以分泌到乳汁中。由於無法排除對新生兒的不利影響，所以婦女在接受 Advagraf® 治療時不應該授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

在大鼠觀察到 tacrolimus 對雄鼠的生育能力有不良影響，包括精子的數量與活動力減少（見第 10.3 項）。

6.4 小兒

見第 3.3 項。

6.5 老年人

見第 3.3 項。

6.6 肝功能不全

見第 3.3 項。

6.7 腎功能不全

見第 3.3 項。

6.8 其他族群

見第 3.3 項。

7 交互作用

藥物及其他形式的交互作用

代謝交互作用

身體內可用的 tacrolimus 由肝臟 CYP3A4 代謝，也有證據顯示在腸壁由 CYP3A4 進行胃腸代謝。併用已知會抑制或誘導 CYP3A4 的藥品或草藥可能會影響 tacrolimus 的代謝，進而提高或減低 tacrolimus 的血中濃度。同樣的，停用此類產品或草藥，可能會影響 tacrolimus 的代謝率，從而影響 tacrolimus 的血中濃度。

藥物動力學研究顯示，與 CYP3A4 抑制劑併用時，tacrolimus 血中濃度的增加，主要是由於抑制胃腸代謝，導致 tacrolimus 的口服生物體可用率增加之結果。對肝廓清率的影響比較不明顯。

併用已知會改變 CYP3A4 代謝的物質時，強烈建議必須在移植專科醫師的監督下，嚴密監測 tacrolimus 的血中濃度、監測移植體功能、QT 間期延長 (用 ECG)、腎臟功能及其他副作用，包括神經毒性，並且適當的調整或中斷 tacrolimus 的劑量，以維持類似的 tacrolimus 暴露量（見用法用量，警語及注意事項）。同樣的，當 tacrolimus 與多種影響 CYP3A4 的物質併用時，應密切監測病人，因為對 tacrolimus 暴露量的影響可能會增強或抵消。

下表列出對 tacrolimus 有影響的藥品。藥物交互作用的例子並不具包容性或全面性，因此應查閱各種與 tacrolimus 併用藥物的仿單，以取得與代謝途徑、交互作用途徑、潛在風險和關於併用時所採取的具體措施之相關資訊。

對 tacrolimus 有影響的藥品

藥物／物質類別或名稱	藥物交互作用影響	關於併用的建議
葡萄柚或葡萄柚汁	可能會增加 tacrolimus 全血濃度谷值並增加嚴重不良反應的風險（例如神經毒性、QT 間期延長）[見第 5 項]。	避免葡萄柚或葡萄柚汁。
Cyclosporin	可能會增加 tacrolimus 全血濃度谷值。此外，可能會出現協同／相加的腎毒性作用。	應避免併用 cyclosporin 和 tacrolimus [見第 5 項]。
已知具有腎毒性或神經毒性作用的產品： 胺基糖苷類、gyrase 抑制劑、vancomycin、sulfamethoxazole + trimethoprim、非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs)、ganciclovir、acyclovir、amphotericin B、ibuprofen、cidofovir、foscarnet	可能會增強 tacrolimus 的腎毒性或神經毒性作用。	應避免併用 tacrolimus 和已知具有腎毒性作用的藥物。若無可避免併用時，應監測腎功能和其他副作用，並於需要時調整 tacrolimus 的劑量。

<p>CYP3A4 強抑制劑： 抗黴菌劑（例如 ketoconazole、itraconazole、posaconazole、voriconazole）、大環內酯類（macrolide）抗生素（例如 telithromycin、troleandomycin、clarithromycin、josamycin）、HIV 蛋白酶抑制劑（例如 ritonavir、nelfinavir、saquinavir）、HCV 蛋白酶抑制劑（例如 telaprevir、boceprevir，以及使用或不使用 dasabuvir 時，將 ombitasvir 和 paritaprevir 與 ritonavir 合併使用）、nefazodone、藥物動力學增強劑 cobicistat、激酶抑制劑 idelalisib、ceritinib。 還觀察到與大環內酯類抗生素 erythromycin 的強烈交互作用。</p>	<p>可能會增加 tacrolimus 全血濃度谷值並增加嚴重不良反應（例如腎毒性、神經毒性、QT 間期延長）的風險，需要密切監測[見第 5 項]。 儘管立即減低 tacrolimus 的劑量，但 tacrolimus 濃度可能會在併用後 1-3 天內迅速急劇增加。Tacrolimus 的總暴露量可能增加>5 倍。 與 ritonavir 組合併用時，tacrolimus 的暴露量可能增加>50 倍。病人幾乎都必須減低 tacrolimus 的劑量，也可能需要暫時中斷 tacrolimus。 併用結束後，對 tacrolimus 血中濃度的影響可能會持續數天。</p>	<p>建議應避免併用。若無可避免併用 CYP3A4 強抑制劑，應考慮在開始使用 CYP3A4 強抑制劑當天省略 tacrolimus 的劑量。次日根據 tacrolimus 的血中濃度以減低的劑量重新開始 tacrolimus。Tacrolimus 劑量和／或給藥頻率的變更應個別化，需要時根據 tacrolimus 濃度谷值調整，tacrolimus 濃度谷值應在開始時進行評估，在整個過程中經常監測（從最初幾天開始），並在 CYP3A4 抑制劑結束時和之後重新評估。一旦結束，tacrolimus 的適當劑量和給藥頻率應以 tacrolimus 血中濃度為指引。應密切監測腎功能、心電圖 QT 間期延長和其他副作用。</p>
<p>CYP3A4 中度或弱抑制劑： 抗黴菌劑（例如 fluconazole、isavuconazole、clotrimazole、miconazole）、大環內酯類抗生素（例如 azithromycin）、鈣離子通道阻斷劑（例如 nifedipine、nicardipine、diltiazem、verapamil）、amiodarone、danazol、ethinylestradiol、lansoprazole、omeprazole、HCV 抗病毒劑 elbasvir/grazoprevir 和 glecaprevir/pibrentasvir、CMV 抗病毒劑 letermovir、酪氨酸激酶抑制劑 nilotinib、crizotinib、imatinib 和含五味子(<i>Schisandra sphenanthera</i>) 萃取物的（中）草藥</p>	<p>可能會增加 tacrolimus 全血濃度谷值並增加嚴重不良反應的風險（例如神經毒性、QT 間期延長）[見第 5 項]。 Tacrolimus 濃度可能會迅速升高。</p>	<p>在併用的最初幾天內開始經常監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時減低 tacrolimus 的劑量 [見第 3 項]。應密切監測腎功能、心電圖 QT 間期延長和其他副作用。</p>

體外試驗顯示，下列物質為 tacrolimus 代謝的潛在性抑制劑：bromocriptine、cortisone、dapson、ergotamine、gestodene、lidocaine、mephenytoin、midazolam、nifedipine、norethindrone、quinidine、tamoxifen。	可能會增加 tacrolimus 全血濃度谷值並增加嚴重不良反應的風險（例如神經毒性、QT 間期延長）[見第 5 項]。	監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時減低 tacrolimus 劑量 [見第 3 項]。應密切監測腎功能、心電圖 QT 間期延長和其他副作用。
CYP3A4 強誘導劑：rifampicin、phenytoin、carbamazepine、apalutamide、enzalutamide、mitotane、聖約翰草 (<i>Hypericum perforatum</i>)	可能會降低 tacrolimus 全血濃度谷值並增加排斥的風險 [見第 5 項]。併用後 1-2 週可達到對 tacrolimus 血中濃度的最大影響。治療結束後，影響可能會持續 1-2 週。	建議應避免併用。若無可避免，病人可能需要增加 tacrolimus 的劑量。Tacrolimus 劑量的變更應個別化，需要時根據 tacrolimus 濃度谷值調整，tacrolimus 濃度谷值應在開始時進行評估，在整個過程中（從最初幾天開始）經常監測，並在 CYP3A4 誘導劑結束時和之後重新評估。CYP3A4 誘導劑使用結束後，可能需要逐漸調整 tacrolimus 的劑量。應密切監測移植物功能。
CYP3A4 中度誘導劑：metamizole、phenobarbital、isoniazid、rifabutin、efavirenz、etravirine、nevirapine；CYP3A4 弱誘導劑：flucloxacillin	可能會降低 tacrolimus 全血濃度谷值並增加排斥的風險 [見第 5 項]。	監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時增加 tacrolimus 劑量 [見第 3 項]。應密切監測移植物功能。
已知對血漿蛋白具有高親和力的產品，例如：NSAIDs、口服抗凝血劑、口服降血糖藥	Tacrolimus 與血漿蛋白廣泛結合，應該考慮可能與其他血漿蛋白親和力高的活性物質產生交互作用。	監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時調整 tacrolimus 劑量 [見第 3 項]。
腸胃蠕動刺激劑：metoclopramide、cimetidine 和氫氧化鎂／氫氧化鋁	可能會增加 tacrolimus 全血濃度谷值並增加嚴重不良反應的風險（例如神經毒性、QT 間期延長）。	監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時減低 tacrolimus 劑量 [見第 3 項]。應密切監測腎功能、心電圖 QT 間期延長和其他副作用。

皮質類固醇的維持劑量	可能會降低 tacrolimus 全血濃度谷值並增加排斥的風險 [見第 5 項]。	監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時增加 tacrolimus 劑量 [見第 3 項]。應密切監測移植物功能。
高劑量的 prednisolone 或 methylprednisolone	用於治療急性排斥反應時，可能會影響 tacrolimus 的血中濃度（增加或減低）。	監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時調整 tacrolimus 劑量。
直接作用抗病毒藥物 (DAA) 治療	可能透過 DAA 治療期間肝功能的變化對 tacrolimus 的藥物動力學產生影響，與肝炎病毒的清除有關。Tacrolimus 血中濃度可能會降低。然而，某些 DAA 抑制 CYP3A4 的潛力可能會抵消這種影響或導致 tacrolimus 血中濃度增加。	監測 tacrolimus 全血濃度谷值，需要時調整 tacrolimus 劑量，以確保持續的療效和安全性。

Tacrolimus 治療可能導致高鉀血症，或加重原有的高鉀血症，因此應避免攝取大量的鉀或服用保鉀型利尿劑（例如 amiloride、triamterene、或 spironolactone）（見第 5 項）。當 tacrolimus 與其他增加血鉀的藥物，例如 trimethoprim 和 cotrimoxazole（trimethoprim/sulfamethoxazole）併用時應小心，因為已知 trimethoprim 可像 amiloride 一樣作為保鉀型利尿劑使用。建議密切監測血鉀。

Tacrolimus 對其他藥品代謝的影響

Tacrolimus 是 CYP3A4 抑制劑，因此 tacrolimus 與被 CYP3A4 代謝的藥品併用會影響此類藥品的代謝，與 tacrolimus 同時給藥時，cyclosporin 的半衰期會延長；此外可能會發生協同/相加的腎毒性。基於這些理由，不建議併用 cyclosporin 和 tacrolimus，而且當將 tacrolimus 給予以前接受過 cyclosporin 的病人時須小心（見第 3 項及第 5 項）。Tacrolimus 被證實會增加 phenytoin 的血中濃度。Tacrolimus 可能減低以類固醇為主的避孕藥的廓清率，導致荷爾蒙暴露量增加，因此決定服用避孕藥時必須特別小心。對於 tacrolimus 與 statin 類藥物之間交互作用的知識有限。臨床資料顯示，statins 類藥物的藥動學大致不會因為同時投與 tacrolimus 而改變。動物資料顯示，tacrolimus 可能會減低 pentobarbital 和 antipyrine 的廓清率，增加它們的半衰期。

黴酚酸 (Mycophenolic acid)。當從 cyclosporin 與黴酚酸的合併治療轉換成 tacrolimus 時應謹慎行事，因為 cyclosporin 會干擾黴酚酸的腸肝再循環，若不使

用，可能會造成微酚酸暴露量的改變，因為干擾微酚酸腸肝循環的藥物有可能會降低微酚酸的血漿濃度和功效。當從 cyclosporin 轉為 tacrolimus 治療時，應對微酚酸進行藥物監測較為適當，反之亦然。

免疫抑制劑可能會影響對疫苗接種的反應，在 tacrolimus 治療期間接種疫苗的效果比較差。應避免使用減毒活性疫苗（見第 5 項）。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

由於大部分病人有嚴重的潛在性疾病，而且同時併用許多藥品，使得與免疫抑制藥品相關的不良反應型態很難建立。

最常報告的藥品不良反應（發生率 > 10%）是震顫、腎功能不全、血糖過高、糖尿病、高鉀血症、感染、高血壓及失眠。

不良反應的發生頻率定義如下：很常見（ $\geq 1/10$ ）；常見（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；不常見（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；罕見（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）；極罕見（ $< 1/10,000$ ）；不明（無法由現有資料估計）。在各頻率組別中，不良反應是以嚴重性遞減的方式排序。

感染與侵染 (infections)

如同用其他免疫抑制劑，接受 tacrolimus 治療的病人發生病毒、細菌、真菌和/或原蟲感染的風險會增加。先前已存在的感染症狀可能會惡化。全身性感染和局部感染皆可能發生。

接受免疫抑制劑治療的病人（包括 Advagraf[®]）曾有發生與腎病有關之 CMV 感染、BK 病毒，與漸進性多病灶腦白質病（PML）有關之 JC 病毒感染的病例報告。

良性、惡性與未明示之腫瘤

接受免疫抑制治療的病人罹患惡性腫瘤的風險會增加。Tacrolimus 治療中曾有發生良性與惡性腫瘤的報告，這些腫瘤包括 EBV 相關性淋巴瘤細胞增生疾病與皮膚惡性腫瘤。

血液與淋巴系統功能障礙

常見：貧血、血小板減少、白血球減少、紅血球分析異常、白血球增生

不常見：凝血性疾病、全部血球減少、嗜中性白血球減少、凝血和出血分析異常

罕見：血栓性血小板減少紫癍症、低凝血酶原血症（hypoprothrombinemia）、栓塞性微血管病變

不明：單純紅血球再生不良、顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血、發熱性嗜中性白血球低下症

免疫系統功能障礙

曾在接受 tacrolimus 治療的病人觀察到過敏與類過敏反應（見第 5 項）。

內分泌功能障礙

罕見：多毛症

代謝與營養功能障礙

很常見：糖尿病、血糖過高、高鉀血症

常見：代謝性酸中毒、其他電解質異常、低鈉血症、體液過量、高尿酸血症、低鎂血症、低鉀血症、低鈣血症、食慾減退、高膽固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、低磷酸鹽血症

不常見：脫水、血糖過低、低蛋白質血症、高磷酸鹽血症

精神功能障礙

很常見：失眠

常見：精神紊亂與定向力缺失、抑鬱、焦慮症狀、幻覺、精神功能障礙、情緒低落、情緒功能障礙與混亂、夢魘

不常見：精神功能障礙

神經系統功能障礙

很常見：頭痛、震顫

常見：神經系統功能障礙、痙攣、意識混亂、周邊神經病變、頭暈、感覺異常、書寫能力受損

不常見：腦病變、中樞神經系統出血與腦血管意外、昏迷、說話能力和語言障礙、癱瘓與輕癱、健忘

罕見：肌肉張力過高

極罕見：肌無力

不明：後側腦部可逆性腦病變徵候群 (PRES)

眼功能障礙

常見：眼功能障礙、視力模糊、畏光

不常見：白內障

罕見：失明

不明：視神經病變

耳與迷路功能障礙

常見：耳鳴

不常見：聽力減退

罕見：感音神經性耳聾 (deafness neurosensory)

極罕見：聽覺受損

心臟功能障礙

常見：缺血性冠狀動脈疾病、心搏過速

不常見：心衰竭、心室性心律不整與心跳停止、心室上心律不整、心肌梗變、心室肥大、心悸

罕見：心包膜積水

極罕見：Torsades de pointes

血管功能障礙

很常見：高血壓

常見： 血栓性與缺血性事件、血管性低血壓疾病、出血、周邊血管疾病
不常見： 四肢深部靜脈血栓、休克、梗塞

呼吸、胸腔與縱隔功能障礙

常見： 實質性肺功能障礙、呼吸困難、肋膜積水、咳嗽、咽炎、鼻塞與發炎
不常見： 呼吸衰竭、呼吸道功能障礙、氣喘
罕見： 急性呼吸窘迫症候群

胃腸功能障礙

很常見： 腹瀉、噁心
常見： 消化道之徵象與症狀、嘔吐、胃腸與腹部疼痛、胃腸發炎性症狀、胃腸出血、胃腸潰瘍與穿孔、腹水、口腔炎與潰瘍、便秘、消化不良徵象與症狀、胃腸脹氣、腹脹、稀糞
不常見： 急性與慢性胰臟炎、胃食道逆流疾病、痙攣性腸阻塞、胃排空受損
少見： 胰臟假性囊腫(pseudocyst)、不完全腸阻塞(subileus)

肝膽功能障礙

常見： 膽管功能障礙、肝細胞損害與肝炎、膽汁鬱滯與黃疸
罕見： 靜脈阻塞性肝病、肝動脈血栓
極罕見： 肝衰竭

皮膚與皮下組織功能障礙

常見： 皮疹、搔癢、禿髮、痤瘡、多汗
不常見： 皮膚炎、光敏感
罕見： 毒性表皮壞死溶解 (Lyell 症候群)
極罕見： Stevens-Johnson 症候群

肌肉骨骼與結締組織功能障礙

常見： 關節痛、背痛、肌肉痙攣、四肢疼痛
不常見： 關節功能障礙
罕見： 活動力減退

腎與泌尿功能障礙

很常見： 腎功能不全
常見： 腎衰竭、急性腎衰竭、毒性腎病變、腎小管壞死、尿液檢查異常、寡尿、膀胱與尿道症狀
不常見： 溶血性尿毒症候群、無尿
極罕見： 腎病變、出血性膀胱炎

生殖系統與乳房功能障礙

不常見： 痛經與子宮出血

一般性功能障礙與給藥部位狀況

常見： 發燒、疼痛及不適、無力、水腫、擾亂體溫知覺
不常見： 流感樣疾病 (influenza like illness)、緊張不安、感覺異常、多重器官衰竭、胸部壓迫感、溫度不耐症
罕見： 跌倒、潰瘍、胸悶、口乾
極罕見： 脂肪組織增加

檢驗數值

很常見： 肝功能異常
常見： 血中鹼性磷酸酶增加、體重增加
不常見： 凝紛酶增加、心電圖檢查異常、心跳與脈搏檢查異常、體重減輕、血中乳酸脫氫酶增加
極罕見： 心臟超音波異常、心電圖 QT 間期延長

損傷、中毒與過程併發症

常見： 原發性移植功能不良
曾經觀察到用藥錯誤，包括不小心的、無意的、不受監督的替換 tacrolimus 的速效劑型或持續性藥效劑型。曾有一些與移植排斥反應有關的病例報告(從現有資料無法估計發生頻率)。

特定不良反應的描述

在許多發表的病例報告中有四肢疼痛的案例，此為鈣調神經磷酸酶抑制劑誘發疼痛症候群 (CIPS) 的一部分。典型的表現是下肢兩側的對稱性嚴重上行疼痛，並且可能與 tacrolimus 超過治療濃度有關。此症狀可能會因降低 tacrolimus 使用劑量而改善。在某些狀況下，需要轉為替代性免疫抑制療法。

9 過量

用藥過量的經驗有限。有幾例 tacrolimus 意外過量的報告，症狀包括：震顫、頭痛、噁心與嘔吐、感染、蕁麻疹、嗜眠，以及血尿素氮、血清肌酸酐及與丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase) 濃度增加。Tacrolimus 治療沒有特定的解毒劑。若發生用藥過量，應採用一般的支持性療法及症狀治療。

由於 tacrolimus 的分子量高，水溶性差，而且與紅血球及血漿蛋白廣泛結合，因此可預料 tacrolimus 無法利用透析法除去。對於血漿 tacrolimus 濃度極高的個案病例，使用血液過濾與血液透析過濾能有效降低 tacrolimus 的毒性濃度。對於口服中毒者，如果在服食後不久施行胃部灌洗及使用吸附劑 (如活性炭) 可能有助。

10 藥理特性

藥效學性質

藥物治療學分類：免疫抑制劑，鈣調神經磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitors)，ATC code: L04AD02。

10.1 作用機轉

在分子層級上，tacrolimus 的作用是經由與細胞性蛋白質 FKBP12 的結合後，而在細胞內蓄積產生效用。FKBP12-tacrolimus 複合物會專一且競爭性地與 calcineurin 結合並且抑制 calcineurin，其會抑制 T 細胞內的鈣離子依賴型信號傳遞路徑，因此防止不連續性細胞因子(cytokine)基因的轉錄。

Tacrolimus 是一強效的免疫抑制劑，其活性在體外與體內實驗中都被證實。特別是 tacrolimus 會抑制造成主要移植排斥作用之細胞毒性淋巴細胞的形成。Tacrolimus 抑制 T 細胞活化及 T 輔助細胞依賴型 B 細胞的增生作用，也會抑制淋巴因子（如 interleukins-2, -3 及 γ -干擾素）的生成與 interleukins-2 受體的表現。

10.2 藥效藥理特性

以一天一次的 tacrolimus Advagraf 進行的臨床試驗結果

肝臟移植

在 471 位首次移植肝臟的病人中比較 Advagraf 與 Prograf 分別與皮質類固醇併用的臨床療效與安全性。在移植後 24 週內，經組織切片檢查證實急性排斥反應的比率，Advagraf 組是 32.6%(N = 237)，Prograf 組是 29.3%(N = 234)，治療差異(Advagraf – Prograf)是 3.3% (95% 信賴區間 [-5.7%, 12.3%])。12 個月的病人存活率 Advagraf 組是 89.2%，Prograf 組是 90.8%；Advagraf 組有 25 人死亡(14 女 11 男)，Prograf 組有 24 人死亡(5 女 19 男)。12 個月移植存活率 Advagraf 組是 85.3%，Prograf 組是 85.6%

腎臟移植

在 667 位首次移植腎臟的病人中比較 Advagraf 與 Prograf 分別與 mycophenolate mofetil (MMF)及皮質類固醇併用的臨床療效與安全性。在移植後 24 週內，經組織切片檢查證實急性排斥反應的比率 Advagraf 組是 18.6%(N = 331)，Prograf 組是 14.9%(N = 336)。治療差異(Advagraf – Prograf)是 3.8% (95% 信賴區間 [-2.1%, 9.6%])。12 個月的病人存活率 Advagraf 組是 96.9%，Prograf 組是 97.5%；Advagraf 組有 10 人死亡(3 女 7 男)，Prograf 組有 8 人死亡(3 女 5 男)。12 個月移植存活率 Advagraf 組是 91.5%，Prograf 組是 92.8%

在 638 位首次移植腎臟的病人中比較 Advagraf、cyclosporin 與 Prograf 分別與 basiliximab 抗體誘導、MMF 及皮質類固醇併用的臨床療效與安全性。12 個月時治療失敗率(定義為死亡、移植物缺失、組織切片檢查證實急性排斥反應、或追蹤時病人失聯) Advagraf 組是 14.0% (N = 214)，Prograf 組是 15.1% (N = 212)，cyclosporin 組是 17.0% (N = 212)。Advagraf 對 cyclosporin 的治療差異(Advagraf – cyclosporin)是 -3.0% (95.2% 信賴區間 [-9.9%, 4.0%])，Prograf 對 cyclosporin 的治療差異(Prograf – cyclosporin)是 -1.9% (95.2% 信賴區間 [-8.9%, 5.2%])。12 個月的病人存活率 Advagraf 組是 98.6%，Prograf 組是 95.7%，cyclosporin 組是 97.6%；Advagraf 組有 3 人死亡(均為男性)，Prograf 組有 10 人死亡(3 女 7 男)，cyclosporin 組有 6 人死亡(3 女 3 男)。12 個月移植存活率 Advagraf 組是 96.7%，Prograf 組是 92.9%，cyclosporin 組是 95.7%。

Prograf 膠囊一天二次用於主要器官移植的臨床療效與安全性

在前瞻性研究中，對約 175 位肺臟移植、475 位胰臟移植與 630 位腸移植病人調查口服 Prograf 作為首要免疫抑制劑的效果。整體來說，口服 Prograf 在這些已發表的研究中，其安全性似乎與大型研究報告的結果類似，這些大型研究使用 Prograf 作為肝臟、腎臟、心臟移植的主要免疫抑制治療。茲將各種適應症在規模最大研究上的療效結果摘述於下：

肺臟移植

近期一項使用口服 Prograf 的多中心研究的期中分析討論 110 位以一比一的比例被隨機分到 tacrolimus 或 cyclosporin 組的病人。Tacrolimus 是以持續靜脈輸注劑量為 0.01-0.03 毫克/公斤/天，口服 tacrolimus 劑量為 0.05-0.3 毫克/公斤/天開始給藥。報告顯示在移植後第一年內，接受 tacrolimus 治療的病人發生急性排斥反應的比率較接受 cyclosporin 者為低 (11.5% 比 22.6%)，慢性排斥反應、阻塞性細支氣管炎症候群的發生率也比較低 (2.86% 比 8.57%)。一年病人存活率 tacrolimus 組是 80.8%，cyclosporin 組是 83%。

另一項隨機研究包含 66 位接受 tacrolimus 治療的病人與 67 位接受 cyclosporin 治療的病人。Tacrolimus 是以持續靜脈輸注，劑量為 0.025 毫克/公斤/天，口服 tacrolimus 的劑量為 0.15 毫克/公斤/天開始給藥，隨後調整劑量以達到 10-20 ng/ml 的血中濃度谷值目標。一年病人存活率 tacrolimus 組是 83%，cyclosporin 組是 71%；二年存活率 tacrolimus 組是 76%，cyclosporin 組是 66%。每一百名病人-天(patient-days)的急性排斥反應發作次數 tacrolimus 組 (0.85 次發作) 在數字上低於 cyclosporin 組 (1.09 次發作)。阻塞性細支氣管炎 tacrolimus 組有 21.7% 病人發生，而 cyclosporin 組有 38.0% 病人發生 ($p = 0.025$)。Cyclosporin 治療組中需要轉換為 tacrolimus 的病人數 ($n = 13$) 明顯比 tacrolimus 治療組中需要轉換為 cyclosporin 的病人數 ($n = 2$) 為多 ($p = 0.02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580)。

在另一項兩個中心的研究中，26 位病人被隨機分到 tacrolimus 組，24 位病人被分到 cyclosporin 組。Tacrolimus 以持續靜脈輸注，劑量為 0.05 毫克/公斤/天，口服 tacrolimus 的劑量為 0.1-0.3 毫克/公斤/天開始給藥，隨後調整劑量以達到 12-15 ng/ml 的血中濃度谷值目標。一年存活率 tacrolimus 組是 73.1%，cyclosporin 組是 79.2%。肺臟移植後六個月 tacrolimus 組沒有發生急性排斥的比率較高 (57.7% 比 45.8%)，移植後一年也一樣 (50% 比 33.3%)。

這三個研究說明類似的存活率。在這三個研究中，急性排斥反應的發生率在數字上都是 tacrolimus 組比較低，其中一個研究報告 tacrolimus 組的阻塞性細支氣管炎發生率明顯較低。

胰臟移植

一項使用口服 Prograf 的多中心研究包含 205 位同時移植胰臟與腎臟的病人，這些病人被隨機分到 tacrolimus 組 ($n = 103$) 或 cyclosporin 組 ($n = 102$)。按照研究計畫書，tacrolimus 的起始口服劑量為 0.2 毫克/公斤/天，隨後調整劑量在第五天達到 8-15 ng/ml 的血中濃度谷值目標，並在第六個月以後達到 5-10 ng/ml 的血中濃度谷值目標。胰臟移植一年存活率 tacrolimus 組是 91.3%，明顯比 cyclosporin 組的 74.5% 更好 ($p < 0.0005$)；然而腎臟移植兩組存活率相似。總共有 34 位病人從 cyclosporin 治療轉換為 tacrolimus，但 tacrolimus 治療組只有 6 位病人需要替代治療。

腸移植

從單一中心發表使用口服 Prograf 作為腸移植首要治療的臨床經驗顯示，155 位接受 tacrolimus 和 prednisolone 病人（65 位只接受腸移植，75 位接受肝及腸移植，25 位接受多重臟器移植）的精算存活率是一年 75%，五年 54%，十年 42%。在早年 tacrolimus 的起始口服劑量是 0.3 毫克/公斤/天；十一年來治療結果隨著經驗的增加而持續改善。這些治療結果的改善應與各式各樣的創新有關，諸如早期偵測 Epstein-Barr (EBV) 和 CMV 感染的技術、骨髓增加(augmentation)、輔助性使用 interleukin-2 拮抗劑 daclizumab、較低的起始 tacrolimus 劑量，其血中濃度谷值目標為 10-15 ng/ml、以及最近的同種異體移植術放射治療等。

10.3 臨床前安全性資料

大鼠和狒狒的毒性實驗表明，腎臟與胰臟是主要受影響的器官。Tacrolimus 對大鼠的神經系統和眼睛有毒性。對兔子由靜脈注射 tacrolimus 之後觀察到可逆轉的心臟毒性。

當由靜脈快速輸注/推注給予 tacrolimus 0.1-1.0 mg/kg 的劑量，在一些動物觀察到 QTc 延長。以這些劑量達到的血中濃度峰值均高於 150 ng/mL，比 Advagraf 使用於臨床移植觀察到的平均血中濃度峰值高出 6 倍以上。

致癌性

在雄性及雌性的大鼠和小鼠中進行致癌性試驗，在 80 週小鼠和 104 週大鼠口服試驗中，未發現腫瘤發生率與 tacrolimus 劑量有關。在小鼠試驗中的最高使用劑量為 3 毫克/公斤/天（AUC 為臨床劑量 0.2 毫克/公斤/天的 0.49 倍），在大鼠試驗中的最高使用劑量為 5 毫克/公斤/天（AUC 為臨床劑量 0.2 毫克/公斤/天的 0.14 倍）。

致突變性

在細菌（沙門氏菌和大腸桿菌）或哺乳動物（中國倉鼠肺衍生細胞）的體外致突變性試驗、體外 CHO/HGPRT 致突變性試驗，或在小鼠進行的體內誘裂性試驗中，均未發現基因毒性的證據；tacrolimus 不會在啮齒動物肝細胞中引發非程序性 DNA 合成。

生育力損傷

以每天 2 或 3 mg/kg tacrolimus 皮下給予雄性大鼠（以體表面積計算，相當於臨床建議劑量 0.2mg/kg/day 的 1.6 或 2.4 倍），可導致與劑量相關的精子數量減少。自雄性和雌性大鼠交配前到交配期間，以及母鼠在妊娠和哺乳期間，口服給予 tacrolimus 1.0 mg/kg（相當於臨床劑量[0.2 毫克/公斤/天]的 0.8 倍），出現胚胎死亡和對雌性大鼠生殖的不良影響，呈現較高比例的胚胎著床前及著床後流失率，增加未娩出和出生後不能存活的幼鼠數量。當給藥劑量為 3.2 mg/kg（以體表面積計算，相當於臨床劑量[0.2 毫克/公斤/天]的 2.6 倍）時，tacrolimus 與母系及父系的毒性，以及生殖毒性有關，包括在發情期、分娩、幼鼠存活力及幼鼠畸形的明顯不良反應。

11 藥物動力學特性

吸收

在人體中，tacrolimus 已被證實可以在整個胃腸道被吸收。可利用的 tacrolimus 通常會被迅速吸收。Advagraf[®] 是 tacrolimus 的持續性藥效處方，造成延長的口服吸收型態，達到最高血中濃度（C_{max}）的時間平均約 2 小時（t_{max}）。吸收的變異性大，tacrolimus 的平均口服生體可用率（用 Prograf 處方比較）範圍是 20%-25%（個別成人病人的範圍是 6%-43%）。飯後給藥時，Advagraf[®] 的口服生體可用率會降低；與食物一起服用時，Advagraf[®] 吸收的速率及程度會降低。

膽汁不會影響 tacrolimus 的吸收，因此 Advagraf[®] 治療可由口服開始。

Advagraf[®] 的曲線下面積與穩定狀態全血濃度谷值之間有強烈的關聯性，因此監測全血濃度谷值可以提供良好的全身暴露量評估。

分佈

在人體靜脈輸注 tacrolimus 以後，其分佈可以用二相法描述。在體循環中，tacrolimus 和紅血球強力結合，導致其全血/血漿 tacrolimus 濃度的分佈比率為 20:1。在血漿中，tacrolimus 和血漿蛋白高度結合（>98.8%），主要是與血清白蛋白與 α-1 酸性糖蛋白（α-1 acid glycoprotein）結合。

Tacrolimus 廣泛分佈在體內。根據由血漿濃度算出的穩定狀態分佈體積約 1300 公升（健康個體）。根據全血濃度算出的對應資料平均是 47.6 公升。

代謝

Tacrolimus 在肝臟被廣泛代謝，細胞色素 P450 3A4 是進行此種代謝作用的主要酵素。Tacrolimus 在胃腸道中也會被代謝。到目前為止已測定出幾種代謝產物，其中只有一種代謝產物在體外實驗顯示有與 tacrolimus 類似的免疫抑制活性。在體循環中只有一種非活性代謝產物以低濃度存在。因此，代謝產物對 tacrolimus 的藥理活性沒有貢獻。

排泄作用

Tacrolimus 的廓清率很低。根據全血濃度估算出健康個體的平均總清除量大約為 2.25 公升/小時。在成人肝臟移植、腎臟移植及心臟移植病人觀察到的總清除量分別是 4.1 公升/小時、6.7 公升/小時及 3.9 公升/小時。諸如低血球容積與蛋白質濃度（會使未結合的 tacrolimus 增加）、或皮質類固醇引起的代謝增加等因素被認為是移植後廓清率比較高的原因。

Tacrolimus 的半衰期長且會變化。在健康個體全血中的平均半衰期約為 43 小時。

利用口服及靜脈注射給予 ¹⁴C-標定的 tacrolimus 之後，大部分放射活性由糞便排除，約有 2% 放射活性由尿液排除。在尿液與糞便中測得之原型 tacrolimus 小於 1%。這說明 tacrolimus 從身體排除之前幾乎已經完全被代謝，而且膽汁是主要的排除途徑。

12 臨床試驗資料

見第 10.2 項。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

透明的 PVC/PVDC 鋁箔泡殼片，裝在含有一小包乾燥劑的鋁箔袋中。每片含 10 粒膠囊。
包裝：2-1000 粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

標示於外盒（製造後 3 年）

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下，並保存在原包裝內以免受潮。

13.4 儲存注意事項

不相容性

Tacrolimus 與聚氯乙烯（polyvinylchloride，PVC）不相容。用來準備 Advagraf® 膠囊內容物懸液的管路、注射筒或其他設備絕不可含有 PVC。

處理上特別注意事項

基於 tacrolimus 的免疫抑制作用，於準備過程中，tacrolimus 產品中所含的注射劑、粉劑或顆粒劑應避免吸入或直接接觸皮膚或黏膜。若發生此類接觸，請清洗皮膚並沖洗受影響的眼睛。

15 其他

ADV-J2211-12

安瑞福® 0.5 毫克, 1 毫克, 5 毫克 持續性藥效膠囊

製造廠

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland

受託製造廠(製造 TACROLIMUS INTERMEDIATE GRANULES)

Astellas Pharma Inc. Toyama Technology Center

2-178, Kojin-machi, Toyama city, Toyama 930-0809, Japan

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司

台北市民生東路三段 10 號 5 樓