

0.5 毫克持續性藥效膠囊：衛署藥輸字第 024894 號

1 毫克持續性藥效膠囊：衛署藥輸字第 024896 號

5 毫克持續性藥效膠囊：衛署藥輸字第 024895 號

## 安瑞福<sup>®</sup> 持續性藥效膠囊 0.5 毫克, 1 毫克, 5 毫克

## Advagraf<sup>®</sup> 0.5mg, 1mg, 5 mg Prolonged-release hard capsules

### 〈成分〉

Advagraf<sup>®</sup> 0.5 毫克持續性藥效膠囊每一膠囊含有 0.5 毫克的 tacrolimus。

Advagraf<sup>®</sup> 1 毫克持續性藥效膠囊每一膠囊含有 1 毫克的 tacrolimus。

Advagraf<sup>®</sup> 5 毫克持續性藥效膠囊每一膠囊含有 5 毫克的 tacrolimus。

### 〈劑型〉

#### Advagraf<sup>®</sup> 持續性藥效膠囊 0.5 毫克

黃色-橘色明膠膠囊，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<sup>®</sup> 持續性藥效膠囊 1 毫克

白色-橘色明膠膠囊，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<sup>®</sup> 持續性藥效膠囊 5 毫克

灰紅色-橘色明膠膠囊，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。

### 臨床特性

#### 〈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。

#### 〈用法用量〉

本藥須由醫師處方使用。

本藥是一天一次的口服 tacrolimus 處方。Advagraf<sup>®</sup> 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患者有經驗的醫師進行。

#### 一般考量

下列起始建議劑量只是概略指標。Advagraf<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 的劑量應根據患者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“建議全血濃度谷值目標”）。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。臨床狀況穩定而以每日總劑量（mg:mg）一比一的方式由 Prograf（一天二次）改用 Advagraf<sup>®</sup>（一天一次）治療的患者，Advagraf<sup>®</sup> 造成的 tacrolimus 全身暴露量（AUC<sub>0-24</sub>）大約比 Prograf 低 10%。Tacrolimus 濃度谷值（C<sub>24</sub>）與全身暴露量（AUC<sub>0-24</sub>）之間的關係，Advagraf<sup>®</sup> 與 Prograf 二者類似。從 Prograf 膠囊轉換成 Advagraf<sup>®</sup> 時，應在轉換前與轉換後二週內測量 tacrolimus 濃度谷值，並調整劑量以維持相似的全身暴露量。在首次移植腎臟與肝臟的患者，與使用劑量相當的 Prograf 相比，使用 Advagraf<sup>®</sup> 治療第一天的 tacrolimus AUC<sub>0-24</sub> 分別降低了 30%與 50%。到第 4 天，藉測量血中濃度谷值顯示，在腎臟或肝臟移植患者，使用這兩種處方的全身暴露量類似。在移植手術後使用 Advagraf<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 的劑量後需要幾天才會達到穩定狀態。對於手術後無法立即接受口服劑型的患者，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（Prograf 5 mg/ml 濃縮輸注液）開始。

## 用法用量

Advagraf<sup>®</sup> 的口服每日劑量建議在每天早上一次服用。從鋁箔片取出 Advagraf<sup>®</sup> 持續藥效膠囊之後應該立即服用。應告知患者不要誤服乾燥劑。膠囊應以液體吞服（最好是水）。Advagraf<sup>®</sup> 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（見藥動學性質）。如果早上忘記服藥，應盡快在當天補服。第二天早上不可服用雙倍劑量。

## 給藥期間

爲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。

## 建議劑量-腎臟移植

### 預防移植排斥作用

口服 Advagraf<sup>®</sup> 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。

### 移植手術後期間的劑量調整

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。在移植手術後患者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。

### **建議劑量-肝臟移植**

#### 預防移植排斥作用

口服 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。

#### 移植術後期間的劑量調整

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。在移植手術後患者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。

### **建議劑量-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® 一天一次的移植患者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。

### **建議劑量-治療排斥作用**

增加 tacrolimus 的劑量、補充皮質類固醇治療、短期採用單株/多株抗體都會被用來控制排斥發作。如果出現中毒徵兆（例如明顯的不良反應，見不良作用），必須降低 Advagraf® 的劑量。有關從 cyclosporin 轉換為 Advagraf® 的資料，請見下文“特殊患者的劑量調整”。

### **特殊患者群的劑量調整**

#### 肝功能不全的患者

有嚴重肝功能不全的患者可能需要減低劑量，使血中濃度谷值維持在建議目標範圍內。

#### 腎功能不全的患者

Tacrolimus 的藥動學不受腎功能的影響，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，黑人患者可能需要比較高的劑量才能達到類似的濃度谷值。

#### 性別

沒有證據顯示男女患者需要不同的劑量才能達到類似的濃度谷值。

## 老年患者

目前沒有證據顯示老年人需要調整劑量。

### 從 cyclosporin 轉換為 Advagraf®

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。

患者以 cyclosporin 為主的治療轉換為以 tacrolimus 為主的治療時應小心（見警語及注意事項，藥物及其他形式的交互作用）。應該考量 cyclosporin 血中濃度與患者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。

## 建議全血濃度谷值目標

劑量應以對個別患者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，謹慎地將測得患者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 ( $C_{24}$ ) 與全身暴露量 ( $AUC_{0-24}$ ) 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。Advagraf® 治療的全血濃度谷值應在給藥後約 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 Advagraf® 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穩定狀態。

臨床研究分析顯示，當 tacrolimus 的血中濃度谷值維持在 20 ng/ml 以下時，大多數患者的病情可以成功地被控制。判讀全血濃度時必須考慮患者的臨床狀況。在臨床使用上，移植後初期的 tacrolimus 全血濃度谷值在肝臟移植患者通常是 5-20 ng/ml，在腎臟和心臟移植患者則為 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。

## 禁忌症

對 tacrolimus 或其他大環內酯（macrolides）或本品其他賦形劑過敏者。

## 警語及注意事項

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

目前還沒有在成人異體移植患者使用 Advagraf<sup>®</sup> 來治療對其他免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患者與在兒童異體器官移植的患者使用 Advagraf<sup>®</sup> 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意義，則應考慮調整免疫抑制療法。

服用 Advagraf<sup>®</sup> 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，可能會導致 tacrolimus 的血中濃度下降，而減低 tacrolimus 的臨床效果（見藥物及其他形式的交互作用）。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。

應避免併用 cyclosporin 和 tacrolimus，而且將 tacrolimus 給予以前曾經用過 cyclosporin 的患者時應小心（見用法用量，藥物及其他形式的交互作用）。

極少數接受 Prograf 治療的患者曾見到心室肥大或心中隔肥大，被通報為心肌病變，因此使用 Advagraf<sup>®</sup> 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患者，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<sup>®</sup> 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，但目前缺乏它會引起 Torsades de Pointes 的實證。用於被診斷出或疑似罹患先天性長 QT 症候群的患者應小心。

曾有報告指出，接受 tacrolimus 治療的患者罹患 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 相關性淋巴細胞增生疾病。同時給予免疫抑制劑（例如抗淋巴細胞抗體）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) 陰性之患者發生淋巴增生疾病的風險會升高。因此在這些患者開始用 Advagraf<sup>®</sup> 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，因為可能有惡性皮膚變化的風險，所以患者應該穿防護性衣著，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。

如同其他免疫抑制劑，發生二次癌症的風險不明（見不良作用）。

因為 Advagraf® 持續藥效膠囊含有乳糖，對於有半乳糖不耐症、缺乏 Lapp 乳糖酶、或有葡萄糖-半乳糖吸收障礙等少見遺傳疾病的患者要特別小心。

## 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。因此併用已知會改變 CYP3A 代謝的物質時，建議必須監測 tacrolimus 的血中濃度，並做適當的劑量調整，以維持類似的 tacrolimus 暴露量（見用法用量，警語及注意事項）。

### 代謝抑制劑

臨床上已知下列物質會增加 tacrolimus 的血中濃度：

與抗黴菌劑如 ketoconazole、fluconazole、itraconazole 及 voriconazole，大環內酯類（macrolides）抗生素 erythromycin 或 HIV 蛋白酶抑制劑（如 ritonavir）併用會產生強烈的交互作用。患者併用 tacrolimus 與這些物質時幾乎都必須減低 tacrolimus 的劑量。藥動學研究顯示血中濃度的增加主要是由於抑制胃腸代謝，導致 tacrolimus 的口服生體可用率增加的結果。對肝廓清率的影響比較不明顯。與 clotrimazole、clarithromycin、josamycin、nifedipine、nicardipine、diltiazem、verapamil、danazol、ethinylestradiol、omeprazole、nefazodone 併用曾觀察到比較弱的交互作用。

根據體外試驗顯示，下列物質為 tacrolimus 代謝的潛在性抑制劑：

Bromocriptine、cortisone、dapsone、ergotamine、gestodene、lidocaine、mephentoin、miconazole、midazolam、nilvadipine、norethindrone、quinidine、tamoxifen、(triacetyl)oleandomycin。

曾有報告指出葡萄柚汁會增加 tacrolimus 的血中濃度，因此使用本藥時應避免併服。

Lansoprazol 和 cyclosporin 可能會抑制 CYP3A4 介導的 tacrolimus 代謝，進而增加 tacrolimus 的血中濃度。

### 代謝誘導劑

臨床上已知下列物質會減低 tacrolimus 的血中濃度：

與 rifampin、phenytoin、聖約翰草（Hypericum perforatum）會發生強烈的交互作用，患者併用 tacrolimus 與這些物質時幾乎都必須增加 tacrolimus 的劑量。與 phenobarbital 也會發生臨床上顯著的交互作用。皮質類固醇的維持劑量被證實會減低 tacrolimus 的血中濃度。

投與高劑量的 prednisolone 或 methylprednisolone 以治療急性排斥反應可能會增加或減低 tacrolimus 的血中濃度。

Carbamazepine、metamizole 和 isoniazid 可能會減低 tacrolimus 的血中濃度。

### 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 的患者時須小心（見用法用量，警語及注意事項）。

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。

其他可能增加 tacrolimus 全身暴露量的交互作用

腸胃蠕動刺激劑（prokinetic agents）例如 metoclopramide 和 cisapride。

### Cimetidine

氫氧化鎂/氫氧化鋁

其他曾導致臨床負面效應的交互作用

Tacrolimus 與已知有腎毒性或神經毒性的藥品併用可能會增加毒性作用（例如胺基糖苷類(aminoglycosides)、gyrase 抑制劑、vancomycin、cotrimoxazole、NSAIDs、ganciclovir 或 acyclovir）。

Amphotericin B 與 ibuprofen 與 tacrolimus 一起使用之後，曾觀察到腎毒性增強的現象。

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）。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。

與血漿蛋白結合的考量

Tacrolimus 會廣泛地和血漿蛋白結合。因此應該考量已知和血漿蛋白有高度親和力的藥物（例如 NSAIDs、口服抗凝血劑、或口服抗糖尿病劑）可能會產生交互作用。

### 懷孕與授乳

人體實驗數據顯示 tacrolimus 能透過胎盤。從器官移植接受者得到的有限資料顯示，與其他免疫抑制藥品相比，使用 tacrolimus 治療時對懷孕過程與結果的不良事件風險並未增加。迄今尚無其他相關的流行病學資料。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。如有子宮內暴露，建議監測新生兒有無 tacrolimus 的潛在不良

事件（特別是對腎臟的影響）。有早產（<37 週）以及新生兒血鉀過高（111 名新生兒中有 8 例，即發生率 7.2%）的風險，然而後者會自動恢復正常。

在大鼠和兔子，tacrolimus 在引起胚胎與胎兒毒性的劑量下顯示對母體亦具毒性（見臨床前的安全性資料）。Tacrolimus 會影響雄性大鼠的生育能力（見臨床前的安全性資料）。

### 授乳

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。

### **對使用器械及開車能力的影響**

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。

### **不良作用**

由於大部分患者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。

在各頻率組別中，不良反應是以嚴重性遞減的方式排序。下列不良反應是按照發生頻率遞減的方式排序：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）。

### 心臟障礙

常見： 缺血性冠狀動脈疾病、心搏過速

不常見： 心室性心律不整與心跳停止、心衰竭、心肌病變、心室肥大、心室上  
心律不整、心悸、心電圖檢查異常、心跳與脈搏檢查異常

罕見： 心包膜積水

極罕見： 心臟超音波異常

### 血液與淋巴系統障礙

常見： 貧血、白血球減少、血小板減少、白血球增生、紅血球分析異常

不常見： 凝血性疾病、凝血和出血分析異常、全部血球減少、嗜中性白血球減少

罕見： 血栓性血小板減少紫癍症、低凝血酶原血症（hypoprothrombinemia）

### 神經系統障礙

很常見： 震顫、頭痛

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



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

罕見 肌肉張力過高

極罕見： 肌無力

### 眼障礙

常見： 視力模糊、畏光、眼障礙

不常見： 白內障

罕見 失明

### 耳與迷路障礙

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

### 呼吸、胸腔與縱隔障礙

常見： 呼吸困難、實質性肺障礙、肋膜積水、咽炎、咳嗽、鼻塞與發炎

不常見： 呼吸衰竭、呼吸道障礙、氣喘

罕見 急性呼吸窘迫症候群

### 胃腸障礙

很常見： 腹瀉、噁心

常見： 胃腸發炎性症狀、胃腸潰瘍與穿孔、胃腸出血、口腔炎與潰瘍、腹水、嘔吐、胃腸與腹部疼痛、消化不良徵象與症狀、便秘、胃腸脹氣、腹脹、稀糞、消化道之徵象與症狀

不常見： 麻痺性腸阻塞、腹膜炎、急性與慢性胰臟炎、血中澱粉酶增加、胃食道逆流疾病、胃排空受損

少見 不完全腸阻塞（subileus）、胰臟假性囊腫(pseudocyst)

### 腎與泌尿障礙

很常見： 腎功能不全

常見： 腎衰竭、急性腎衰竭、寡尿、腎小管壞死、毒性腎病變、尿液檢查異常、膀胱與尿道症狀

不常見： 無尿、溶血性尿毒症候群

極罕見： 腎病變、出血性膀胱炎

### 皮膚與皮下組織障礙

常見： 搔癢、皮疹、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障礙

常見： 關節痛、肌肉痛性痙攣、四肢疼痛、背痛  
不常見： 關節障礙

#### 內分泌障礙

罕見 多毛症

#### 代謝與營養障礙

很常見： 血糖過高、糖尿病、高鉀血症  
常見： 低鎂血症、低磷酸鹽血症、低鉀血症、低鈣血症、低鈉血症、體液過  
量、高尿酸血症、食慾減退、厭食、代謝性酸中毒、高脂血症、高膽  
固醇血症、高三酸甘油酯血症、其他電解質異常  
不常見： 脫水、低蛋白質血症、高磷酸鹽血症、血糖過低

#### 感染與侵染(infestations)

如同用其他免疫抑制劑，接受 tacrolimus 治療的患者發生病毒、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。

#### 損傷、中毒與過程併發症

常見： 原發性移植物功能不良

#### 良性、惡性與未明示之腫瘤

接受免疫抑制治療的患者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 相關性淋巴細胞增生疾病與皮膚惡性腫瘤。

#### 血管障礙

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

#### 一般性障礙與給藥部位狀況

- 常見： 無力、發燒、水腫、疼痛及不適、血中鹼性磷酸酶增加、體重增加、擾亂體溫知覺
- 不常見： 多重器官衰竭、流感樣疾病(influenza like illness)、溫度不耐症、胸部壓迫感、緊張不安、感覺異常、血中乳酸脫氫酶增加、體重減輕
- 罕見： 口乾、跌倒、胸悶、活動力減退、潰瘍
- 極罕見： 脂肪組織增加

### 免疫系統障礙

曾在接受 tacrolimus 治療的患者觀察到過敏與類過敏反應(見警語及注意事項)。

### 肝膽障礙

- 常見： 肝臟酵素與肝功能異常、膽汁鬱滯與黃疸、肝細胞損害與肝炎、膽管炎
- 罕見： 肝動脈血栓、靜脈阻塞性肝病
- 極罕見： 肝衰竭、膽管狹窄

### 生殖系統與乳房障礙

- 不常見： 痛經與子宮出血

### 精神障礙

- 很常見 失眠
- 常見： 焦慮症狀、精神紊亂與定向力缺失、抑鬱、情緒低落、情緒障礙與混亂、夢魘、幻覺、精神障礙
- 不常見： 精神病

### 藥物過量

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、血尿素氮增加、血清肌酸酐濃度升高、與丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase)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)可能有幫助。

### 〈藥理性質〉

## 藥效學性質

藥物治療學分類：大環內酯類（macrolide）免疫抑制劑。

### 作用機制與藥效學作用

在分子層級上，tacrolimus 的作用應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 calcinurin 結合並且抑制 calcinurin，其會抑制 T 細胞內的鈣離子依賴型信號傳遞路徑，因此防止不連續性淋巴因子(lymphokine)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  $\gamma$ -干擾素）的生成與 interleukins-2 受體的表現。在已發表的文獻中 tacrolimus 以 Prograf 膠囊一天二次的方式投與，治療其他器官移植的結果

Prograf 為一種公認的治療胰臟、肺臟、腸移植的首要免疫抑制藥品。發表的前瞻性研究中，對約 175 名肺臟移植、475 名胰臟移植與 630 名腸移植患者調查口服 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 名以一比一的比例被隨機分到 tacrolimus 或 cyclosporin 組的患者。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 治療的患者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%）。一年患者存活率 tacrolimus 組是 80.8%，cyclosporin 組是 83%（Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22）。

另一項隨機研究包含 66 名接受 tacrolimus 治療的患者與 67 名接受 cyclosporin 治療的患者。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。一年患者存活率 tacrolimus 組是 83%，cyclosporin 組是 71%；二年存活率 tacrolimus 組是 76%，cyclosporin 組是 66%。每一百名患者-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%患者發生，而 cyclosporin 組有 38.0%患者發生（ $p = 0.025$ ）。Cyclosporin 治療組中需要轉換為 tacrolimus 的患者數（ $n = 13$ ）明顯比 tacrolimus 治療組中需要轉換為

cyclosporin 的患者數 (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 名患者被隨機分到 tacrolimus 組，24 名患者被分到 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%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511)。

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 名同時移植胰臟與腎臟的患者，這些患者被隨機分到 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 名患者從 cyclosporin 治療轉換為 tacrolimus，但 tacrolimus 治療組只有 6 名患者需要替代治療 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221)。

### 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 名接受 tacrolimus 和 prednisolone 患者 (65 名只接受腸移植，75 名接受肝及腸移植，25 名接受多重臟器移植) 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物放射治療等 (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404)。

## 藥物動態學性質

### 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<sub>max</sub>) 的時間平均約 2 小時。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%

(個別成人患者的範圍是 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。

#### 分佈與排除

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  $\alpha$ -1 酸性糖蛋白 ( $\alpha$ -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。

Tacrolimus 的廓清率低。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患者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。

#### 代謝與生物轉化

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

利用口服及靜脈注射給予 <sup>14</sup>C-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。

#### **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。

在大鼠及兔子觀察到 tacrolimus 對胚胎及胎兒的毒性影響，這些現象只在使用對動物母體產生明顯毒性的劑量時才會發生。在大鼠中，雌鼠的生殖功能 (包括生產) 在中毒劑量下會受損，而其幼仔出生時的體重、存活力與生長發育也都減退。

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。

### 不相容性

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

### 儲存特別注意事項

保存在原包裝內，並置於 30°C 以下乾燥處以免受潮。

### 包裝材質與容量

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。

### 製造廠

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin Co. Kerry, Ireland

受託製造廠(製造 TACROLIMUS INTERMEDIATE GRANULES)

Astellas Toyama Co., Ltd. Toyama Plant

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

### 藥商

台灣阿斯泰來製藥股份有限公司

台北市民生東路三段 10 號 5 樓