

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2201

聯絡人：顏嘉琪

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 111 年 06 月 27 日

發文字號：字第 11106041 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單變更處/新版仿單/衛生福利部核准公文

主旨：輝瑞大藥廠藥品「^{MDIF1}Diflucan 50mg Cap (泰復肯膠囊 50 毫克，衛署藥輸字第 021779 號)」-仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司為輝瑞大藥廠股份有限公司之經銷商。
- 二、經銷藥品「Diflucan 50mg Cap (泰復肯膠囊 50 毫克，衛署藥輸字第 021779 號)」，自新批號 B683216 起仿單資料更新，變更內容詳見附件標示處(新仿單版本為 CDS 20210115-2)。
- 三、此次變更係依衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1106006262A 號，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

久裕企業股份有限公司

負責人：傅 輝 東



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：

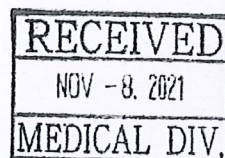
聯絡人及電話：黃小姐 (02)2787-7421

電子郵件信箱：

110

台北市信義區松仁路100號42,43樓

受文者：輝瑞大藥廠股份有限公司



發文日期：中華民國110年11月4日

發文字號：衛授食字第1106006262A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份

主旨：貴公司申請「泰復肯膠囊50毫克 (DIFLUCAN CAPSULE 50MG)」(衛署藥輸字第021779號)仿單變更一案(案號：1106006262)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

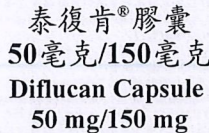
- 一、復貴公司110年3月5日110輝瑞法規字第21B013號藥品變更登記申請書及110年10月27日110輝瑞法規字第21B070號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：(02)8170-6000 分機518，電子郵件信箱：tywang997@cde.org.tw。

正本：輝瑞大藥廠股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

Text only is subject to market approval.



類別：本藥須由醫師處方使用

1. **品名**
泰復得胍素50毫克
泰復得胍素150毫克
2. **成分**
每粒泰復得胍素50毫克含活性成分flucanazole 50 mg。
每粒泰復得胍素150毫克含活性成分flucanazole 150 mg。
3. **劑型**
膠囊
4. **臨床性質**
1.1 適應症
念珠菌感染或全身感染、囊曲菌感染、預防後天免疫缺陷之羣弱病人的黴菌感染。
- 4.2 用法用量
Flucanazole通常是以口服給予(膠囊)。如果無法口服，則可用注射用膠囊注射方式或投予(靜脈注射液)。由於口服的吸收入血之速率，當從靜脈注射轉換至口服達恆定時(或反之亦然)無須改變每日投予劑量。
Flucanazole的每日用量應依據感染的病原菌與病人對治療的反應。治療應持續至臨床指標或實驗室檢驗顯示感染態樣已經消退為止，不適當的治療期間可能導致感染復發。AIDS及Cryptococcosis腦膜炎或復發性口咽念珠菌感染的病人通常需要持續性治療(maintenance therapy)來避免復發。

- 無法使用口服法接受amphotericin B治療之肺結核菌腦膜炎病人，通常劑量為首日400 mg，之後每日口服一次200 mg。根據病人對治療反應的臨床判斷，也可以使用每日一次400 mg的劑量。治療6-10天仍無反應的病人，就表示不太可能對DIFLUCAN有反應。治療肺結核菌感染的時間將視臨床與細菌學上的反應而定，但在臨菌學檢查的陽性後仍應繼續使用10-12週。血清學檢查的陽性並不一定表示疾病已趨清潔；有一部分的病人日後會復發。
- 為了預防AIDS病人之肺結核菌腦膜炎，在病人接受主要治療的完整療程後，可以給予fluconazole每日一次100-200 mg。
- 治療口咽結核菌感染的建議劑量為每日100 mg，之後每日一次50 mg，對食道結核菌感染，建議劑量為每日200 mg，之後每日一次100 mg。結核菌感染的臨床治療通常會在數日內清效，但治療持續至三至五週，特別是對免疫功能不全的病人。嚴重念珠菌感染而癒的病人在症狀解除後可能需持續治療兩週。臨床治療病人中，大約有一半的人仍會有菌苗存在。
- 對於HIV病人對口咽結核菌的預防性預防，建議劑量為每週一次及一生劑量150 mg。
- 對於嚴重及危及生命的結核菌感染且無法接受amphotericin B的病人，一般劑量為每日400 mg，之後每日一次200 mg。依臨床反應而定，劑量可以增加至每日一次400 mg。治療的時間視臨床反應而定，但病人應至少治療四週，且症狀解除後持續治療至少兩週。
- 對於無法治療菌感染局部治療無效時，應口服一劑量fluconazole 150 mg。
- 免疫缺陷患者常病人之廣泛性的病感染(體菌，股菌)或嚴重的真菌性且局部治療無效，建議治療方式為150 mg fluconazole每週一次，連續四週。

初和成人有類似感染情況時，治療時間應根據臨床和實驗室檢查的反應而定。Fluconazole是以每日單一劑量給予。

黏膜念珠菌感染的治療建議劑量為每日一次3mg/kg。首日可採用6mg/kg的起始劑量，以更迅速達到穩定的血中濃度。

治療全身性念珠菌感染與尿菌感染的建議劑量為每日一次6-12mg/kg，根據病情的嚴重程度而定。

腎功能不全的兒童，每日所使用的劑量，應依照兒童劑量的比例酌量減少。

新生兒對fluconazole的排泄緩慢，但在出生後的前兩週內，可使用和較大兒童同樣的mg/kg劑量，但每72小時給予一次。出生第二至四週的新生兒，相同的劑量應每48小時給予。

Fluconazole主要是從尿液中以原型排出，對單一劑量的治療無需調整劑量。對腎功能不全病人的多劑量治療，在第一天與第二天應給予正常劑量，隨後應視肌酐清除率而修正給藥間隔或每日劑量，方式如下：

肌酸酐廓清率 (mL/min)	剂量间隔/每日剂量
>50	24 hrs (正常剂量)
21-50	48 hrs或每日正常剂量的一半
11-20	96 hrs或每日正常剂量的四分之一

男性	$\frac{\text{體重(kg)} \times (140 - \text{年齡}) \times 0.0885}{72 \times \text{血清肌酸酐(mmol/L)}}$
女性	上述值 $\times 0.85$

每天服用400 mg及800 mg fluconazole的初步研究，每天服用400 mg fluconazole或更高劑量，會造成併用的terfenadine的血中濃度明顯增加。因此，禁止400 mg fluconazole或更高劑量併服terfenadine (參閱4.3禁忌)。

anhydrous, Magnesium stearate, Sodium lauryl sulfate, Gelatin, Patent blue V, Titanium dioxide, Tekprint SW-9008.

每日服用低於400 mg fluconazole但併用terfenadine時應謹慎監測病人。
Astemizole: 併用fluconazole與astemizole會減少astemizole的清除。Astemizole血藥濃度增加可能導致QT延長，以及罕見的Torsade de Pointes。禁止併用fluconazole與astemizole (參見4.3.3.3)。

Pimozide: 雖然未做過體外或活體實驗，併用fluconazole與pimozide可能會抑制pimozide的代謝。Pimozide的血藥濃度增加可能導致QT延長及罕見的Torsade de Pointes。禁止併用fluconazole與pimozide (參見4.3.3.3)。

Quinidine: 雖然尚未進行過體外研究或活體研究，但將fluconazole與quinidine併用可能會導致quinidine的代謝受到抑制。使用quinidine會伴隨發生QT間期延長及罕見的Torsade de Pointes。Fluconazole禁止與quinidine併用 (參見4.3.3.3)。

Erythromycin: Fluconazole與erythromycin併用可能會增加發生心臟毒性(QT間期延長及Torsade de Pointes)，因而導致心臟病發作的風險。Fluconazole禁止與erythromycin併用 (參見4.3.3.3)。

副反應或併用時須注意：
Amiodarone: 併用fluconazole與amiodarone可能會增加QT間期的延長。若fluconazole與amiodarone需要併用時須注意，尤其是併用高劑量的fluconazole (800 mg)。

Lemborexant: 併用fluconazole會使lemborexant的C_{max}及AUC分別上升至約1.6及4.2倍。預期增加嗜睡等不良反应的發生風險。避免併用fluconazole與lemborexant併用下列藥品時須注意及調整劑量：

其他藥物對fluconazole的影響
Hydrochlorothiazide: 在動力學交互作用研究，已報導fluconazole的健康志願者併用多次劑量的hydrochlorothiazide會使fluconazole血藥濃度增加40%。但該影響對併用利尿劑病人而言，不需改變fluconazole的劑量。

Rifampicin: 併用fluconazole與rifampicin會使fluconazole的濃度對時間曲線下面積(AUC)降低25%，半衰期縮短20%。對於併用fluconazole與rifampicin的病人，應依據fluconazole的劑量。

Fluconazole對其他藥品的影響
Fluconazole是細胞色素P450 (CYP) 同功酶2C9與同功酶3A4的中效抑制劑。若fluconazole也是同功酶CYP2C19的抑制劑。除了下列被觀察到/有文件證明的交互作用之外，其他經由CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4代謝的藥物若與fluconazole併用，有血藥濃度增加之風險。因此併用這些藥品時應慎重，並要小心監測病人。Fluconazole的半衰期，因此停止fluconazole治療後，fluconazole對時表的控制作用可持續4至5天(參見4.3.3.3)。

Alfentanil: 一項研究觀察到併用alfentanil與fluconazole之後，alfentanil的清除率與分布體積減少，以及半衰期延長。可能的作用機制是fluconazole對CYP3A4的抑制作用。可能需要調整alfentanil的劑量。

Amityline: 併用fluconazole與amityline會使amityline的清除率及分布體積減少，以及半衰期延長。可能的作用機制是fluconazole對CYP3A4的抑制作用。可能需要調整amityline的劑量。

Amphotericin B: 受感染的正常免疫能力受壓制的小鼠併用fluconazole與amphotericin B後顯示出下列結果：用在白色念珠菌引起的全身體感感染，抗真菌效果少量增加；用在新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)引起的腦內感染，並無交互作用；用在黃曲黴菌(Aspergillus fumigatus)引起的全身體感感染，這兩種藥有拮抗作用。這些研究對抗真菌的臨床意義不明。

Warfarin: 給予健康受試者服用warfarin後，再投與fluconazole，會增加prothrombin time (12%)。在上市後經驗中，如同其他azole類抗真菌藥，在上市後併用fluconazole與Warfarin產生因prothrombin time增加而加重的相關出血反應(瘀青、鼻出血、胃腸道出血、血尿及血便)之案例曾有報告。已接受coumatin類或indandione類抗血凝塊的病患應謹慎監測prothrombin time。可能需調整這些抗血凝塊藥物的劑量。

Azithromycin: 在一項18位健康受試者參與之開放、隨機、三組及3劑的研究中，對於口服單劑量1200 mg azithromycin與口服單劑量800 mg fluconazole的藥物動力學及fluconazole對azithromycin的藥物動力學影響評估。Fluconazole與azithromycin之間無顯著藥物動力學交互作用。

Benzodiazepines (短效): 口服投與midazolam後，給予fluconazole會造成midazolam血中濃度明顯地增加，並產生精神運動性作用(psychomotor effects)。在fluconazole口服時midazolam的作用，比靜脈注射時明顯。若以fluconazole治療的病人，有需要併用benzodiazepines，應考慮降低benzodiazepines劑量，並適當監視病人反應。

Fluconazole對triazolam的代謝: 使用triazolam (劑量)的AUC增加約50%。C_{max}增加20至32%，半衰期延長25至50%。可能需要調整triazolam的劑量。

Carbamazepine: Fluconazole抑制carbamazepine代謝，曾觀察到carbamazepine血藥濃度增加30%的現象；故有發生carbamazepine中毒的風險。可能需要按照血中濃度的測量值調整carbamazepine的劑量。

抗癲癇藥物: 某些抗癲癇藥物如felodipine、isradipine、amlodipine、verapamil及felodipine)由CYP3A4代謝。Fluconazole可能會增加鈣離子通透性調節劑的全身暴露量。建議謹慎監測不良事件的發生。

Celecoxib: 併用fluconazole (每天200 mg)與celecoxib (200 mg)治療期間，celecoxib的C_{max}及AUC分別增加68%及134%。與fluconazole併用時，celecoxib的劑量可能需減半。

Cyclosporin: Fluconazole隨著增加cyclosporin的血中濃度及AUC。這種組合可根據cyclosporin的血中濃度降低劑量而使用。

Cyclophosphamide: cyclophosphamide與fluconazole合併治療會使血清紅血球及血清尿酸濃度升高。這種組合可以使用，但必須於血清紅血球及血清尿酸濃度升高的風險提高警覺。

Fentanyl: 曾有一例可能因fentanyl與fluconazole交互作用致死的病例報告。作者判斷病人死於fentanyl中毒。再者，一項對12名健康志願者進行的隨機交叉研究顯示，fluconazole隨著延長fentanyl的清除。Fentanyl的濃度升高可能導致呼吸抑制。

Halofantrine: Fluconazole對CYP3A4有抑制作用，可能增加halofantrine的血藥濃度。

HMG-CoA還原酶抑制劑: 當fluconazole與經由CYP3A4代謝的HMG-CoA還原酶抑制劑(如atorvastatin和simvastatin)或經由CYP2C9代謝的HMG-CoA還原酶抑制劑(如fluvastatin)併用時，發生肌肉痛和橫紋肌溶解的風險增加。如當同步治療，應觀察病人有無肌肉痛及橫紋肌溶解症狀，並監測肌酸酐指數。若觀察到肌酸酐指數明顯增加或診斷出急性橫紋肌溶解及橫紋肌溶解，即應停用HMG-CoA還原酶抑制劑。

Ibrutinib: Fluconazole等CYP3A4中效抑制劑會提高ibrutinib的血藥濃度，並可能增加毒性的風險。若無法避免併用，請按照ibrutinib處方資訊中的指示減少ibrutinib的劑量，並提供密切的臨床監測。

Losartan: Fluconazole抑制losartan代謝成它的活性代謝物(即E-31 74)。在losartan治療期間，主要由此活性代謝物產生血管緊張素II受體拮抗作用。應持續監測病人血壓。

Methadone: Fluconazole可能會提高methadone的血清濃度，可能需調整methadone的劑量。

非類固醇消炎藥: 與fluconazole併用時，flurbiprofen的C_{max}和AUC分別比單獨使用flurbiprofen時增加23%及81%。同樣地，當fluconazole與消炎的ibuprofen (400 mg)併用時，具有藥理活性的異構體[S-(+)-ibuprofen]的C_{max}和AUC分別比單獨使用消炎的ibuprofen增加15%及82%。如未經特別研究，但fluconazole可能會增加其他經由CYP2C9代謝非類固醇消炎藥(NSAIDs)的全身暴露量(例如naproxen、loroxicam、mefenamic acid、diclofenac)。

Olaparib: Fluconazole等CYP3A4中效抑制劑會提高olaparib的血藥濃度，故不建議同時使用。若無法避免併用，請將olaparib的劑量限制在200 mg每日兩次。

口服避孕藥: 有兩個藥物學研究併用多次劑量fluconazole和口服避孕藥。在50 mg fluconazole的研究中，對荷爾蒙沒有影響；但是每日服用200 mg fluconazole時，ethinyl estradiol及levonorgestrel的AUCs分別增加40%及24%。因此，以這些劑量多次給予fluconazole不太可能影響併用口服避孕藥之療效。

Phenytoin: Fluconazole抑制phenytoin的肝臟代謝，併用時應監測phenytoin的血清濃度以免發生phenytoin毒性。

Prednisone: 有一例接受prednisone治療的腎臟移植病人，停止三個月後fluconazole治療時發生急性腎上腺皮質功能不全的病例報告。併用fluconazole大概會增強CYP3A4的活性，導致prednisone代謝增加。對於長期接受fluconazole及prednisone治療的病人，併用fluconazole時，應小心監測腎上腺皮質功能不全的發生。

Rifabutin: 已有報告指出併用fluconazole與rifabutin時會產生交互作用，會造成rifabutin的血清濃度增加。應密切監測病人，併用fluconazole與rifabutin的病人應小心監視。

Saquinavir: Fluconazole會抑制saquinavir在肝臟被CYP3A4代謝及抑制P-糖蛋白，使得saquinavir的AUC增加約50%。C_{max}增加約55%，清除率減少約50%。可能需要調整saquinavir的劑量。

Siroliimus: Fluconazole可能抑制siroliimus經由CYP3A4代謝及P-糖蛋白，進而提高siroliimus的血藥濃度。根據效果血中濃度的測量結果調整siroliimus的劑量，可使用這種組合。

Sulfonamides: 健康志願者併用fluconazole與sulfonamides，fluconazole會減少sulfonamides的血清半衰期(例如chloramphenicol、glibenclamide、gliclazide、tolbutamide)，建議併用期間要經常監測血糖，並適當降低sulfonamides的劑量。

Tacrolimus: Fluconazole在腸道抑制tacrolimus經由CYP3A4代謝，使口服給予的tacrolimus血清濃度提高5倍。以靜脈注射給予tacrolimus時，未觀察到顯著的藥物學變化。Tacrolimus血中濃度升高會伴隨著腎毒性。應根據tacrolimus的血中濃度降低tacrolimus的劑量。

Theophylline: 在一項安慰劑對照的藥物交互作用研究中，使用fluconazole 200 mg 4天造成theophylline平均血清清除率降低18%。正在使用口服劑theophylline或易發生theophylline中毒的病人，在接受fluconazole時應注意觀察是否有theophylline中毒的症狀，並據此適當調整治療。

Tofacitinib: 替托法替尼與口服中效抑制劑CYP3A4抑制劑CYP219的藥物(如fluconazole)同時併用時，其暴露量會升高。可能需調整tofacitinib的劑量。

Tolvaptan: 當CYP3A4受抑制tolvaptan中效抑制劑CYP3A4抑制劑fluconazole同時併用時，tolvaptan的暴露量會顯著升高(AUC升高200%；C_{max}升高80%)，具有明顯增加不良反應的風險，尤其是明顯的利尿、脫水和急性腎衰竭。有關併用tolvaptan之建議，請參照tolvaptan處方資訊中的指示。

長春花生物鹼(Vinca alkaloids): 雖未經研究，但fluconazole可能會增加長春花生物鹼(例如vincristine和vinblastine)的血藥濃度而引起神經毒性。這可能是對CYP3A4的抑制作用所致。

維生素A: 根據一項接受反式維他命A(全-trans-retinoic acid、維生素A)及fluconazole合併治療病人的病例報告，曾以假性腫瘤的形式發生與中樞神經系統(CNS)有關的副作用。於停止fluconazole治療後消失。這種組合可以使用，但必須牢記與中樞神經系統有關的副作用。

Zidovudine: Fluconazole使口服zidovudine的清除率減少約45%，從而使zidovudine的C_{max}和AUC分別增加84%和74%，與fluconazole合併治療之後，zidovudine的半衰期也延長128%。對於接受這種合併治療的病人，應監測

其zidovudine相關副作用的發生，也許要考慮降低zidovudine的劑量。

Voriconazole (CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4的抑制劑): 對8名健康男同性戀者同時給予口服用的voriconazole (第1天投予400毫克Q12h，然後連續2.5天投予200毫克Q12h)與口服用的fluconazole (第1天投予400毫克，然後連續4天投予200毫克Q24h)，結果會使voriconazole的C_{max}和AUC分別升高57% (90% CI: 20%、107%)與79% (90% CI: 40%、128%)。在一項選取8名健康男同性戀者的追蹤臨床研究中，降低voriconazole與fluconazole合併使用。

交互作用研究顯示當口服fluconazole併用食物、cimetidine、制劑或為骨髓移植所作之全身照射，對於fluconazole未出現臨床上有意義的吸收減少之效果。

應提醒醫生此藥與其他藥物交互作用研究尚未完成，但交互作用仍可能發生。

4.6 生育力、懷孕和授乳
懷孕
懷孕時應避免使用本品，除非病人患有嚴重或可能危及生命的感染且預期其益處大於對胎兒可能的風險時，方可使用。

具有生育能力的女性應考慮採取有效避孕措施，並且應於整個治療期間持續避孕至最後一劑後約1週(5至6個半衰期)。

曾有母親在第一孕期接受早期劑量或重複劑量的fluconazole 150 mg後，發生自然流產和嬰兒先天異常的報告。有報告指出使用高劑量(400 mg/day-800 mg/day) fluconazole 三個月或三個月以上以治療coccidioidomycosis感染的女性，產下多重先天性異常的嬰兒。Fluconazole的使用與這些事件之間的關係未明。僅在動物實驗，服用高劑量產生生殖毒性時會出現胎兒的副作用之報告。

在5 mg/kg或10 mg/kg的劑量下對胎兒沒有影響，在25 mg/kg和50 mg/kg和更高的劑量下觀察到會增加胎兒的結構上異常(多餘的肋骨、腎盂膨脹)或成骨作用延遲。在80 mg/kg (約為人類建議劑量的20-60倍)到320 mg/kg的劑量範圍內，會增加大鼠的胚胎死亡率及胎兒畸形(包括泌尿系統的肋骨、唇裂和不正常的腦面發育)。這些影響與大鼠實驗控制劑量未成作用一致，且可能是目前已知的在懷孕早期、器官形成期和分娩時雌激素較低的結果。

藥物學指出，在大部份或整個第一孕期期間使用高劑量(400-800毫克/日) fluconazole之母所生下的嬰兒中，有一種特殊而罕見的出生缺陷情形；這些嬰兒所呈現的特徵包括：頸型罕見、顏面異常、顱頂發育異常、頸裂、心臟彎曲、肋骨及長骨彎曲、關節彎曲、以及先天性皮膚病。

泌乳時使用
Fluconazole曾在母乳中發現其濃度與血漿中相當(參見5.2藥動學特性)。母乳的排除半衰期與血漿的排除半衰期相近(30小時)。根據平均母乳乳濃度估算出嬰兒每天從母乳中攝取量約為150 mL/kg/day，均為母乳哺育的建議新生兒(<2週大)劑量的40%，或建議嬰兒劑量的13%。

服用單次劑量150 mg fluconazole後可能可以繼續哺乳。接受重複劑量或高劑量fluconazole後，則不建議哺乳。哺乳婦女在發育和健康的上，應與服用fluconazole的臨床需求，以及fluconazole對哺乳中嬰兒可能造成的潛在的不良作用或母體原有疾病的狀況作綜合考量。

4.7 對於操作及機械操作的影響
駕駛或操作機械時，應考慮到有時可能會頻率或癱瘓作用。

4.8 不預期反應
病人通常對fluconazole具有良好耐受性。

有些人，特別是患有嚴重原因不明疾病(例如愛滋病及癌症)的病人，在fluconazole或類似藥物治療期間，可觀察到其腎臟與血液學功能測試結果改變，腎臟有其表現(參見4.4用藥之特殊警語)，但是其臨床效果及與治療的關係仍不清楚。

在fluconazole治療期間曾經觀察到並進程下列副作用，其頻率如下：多見(≥1/10)，常見(≥1/100至<1/10)，少見(<1/100至<1/1000)，罕見(<1/10000至<1/100000)，極罕見(<1/100000)，發生頻率不明(無法從現有數據估計)。

系統性副作用
頻度
副作用
血液及淋巴系統
罕見 顆粒性白血球缺乏、白血球減少、中性白血球減少、血小板減少

免疫系統障礙
罕見 過敏反應、血管性水腫

代謝及營養障礙
罕見 高膽固醇血症、高三酸甘油血症、低血鈣症

精神障礙
罕見 失眠、嗜睡

神經系統障礙
常見 頭痛
罕見 痛風發作、頭暈、感覺異常、味覺異常

耳與迷路障礙
罕見 眩暈

心臟障礙
罕見 Torsade de pointes、QT延長

胃腸道
常見 腹瀉、腹脹、噁心、嘔吐
罕見 消化不良、腹氣、口乾

肝臟障礙
常見 尿中兩硝基降糖酶(ALT)升高、天門冬氨酸轉氨酶(AST)升高、膽性磷酸酯酶升高
罕見 肝腎性腎病、黃疸、膽紅素升高

皮膚及皮下組織
罕見 瘙癢、皮膚疹、多汗、濕疹
罕見 毒性表皮剝落、Stevens-Johnson 症候群、急性全身性過敏反應

皮膚、剝落性皮膚炎、皰疹性水腫、光敏性反應、嗜酸性粒增多症合併全身性紅斑性脫皮(DRESS)、肌肉疼痛、肌肉痙攣

肌肉骨骼與結締
罕見 關節炎、關節痛

一般障礙與診斷
罕見 疲倦、不適、衰弱、發燒

部位狀況
包括在固定藥物學
兒童族群
在兒童臨床試驗期間記錄之不良事件及實驗室檢驗值異常，其形式與發生率與在成人身上見到的相當。

4.9 適應症
曾有fluconazole適應症伴有幻覺妄想行為的事件被報告過。

在服用劑量適量時，應進行臨床治療(支持性療法及如果不需要時則用預洗)。

Fluconazole大部份從尿液排泄，強壯性大量利尿作用，可能會增加清除率。一個三小時的血流透析療程可以降低血藥濃度約50%。

5. 藥理性質
5.1 藥效學特性
藥物治療分類: 全身使用性抗真菌藥(triazole衍生物，ATC碼J02AC01)

作用方式
Fluconazole為triazole類抗真菌藥，為一強效且具選擇性抗真菌藥，用於治療真菌感染。其作用方式為抑制真菌細胞色素P-450的羊毛甾醇-14α-去甲基化，這是真菌合成角甾醇的必要步驟。14α-去甲基酶的抑制會阻礙真菌細胞膜表面角甾醇的合成，且可能是fluconazole抗真菌活性的來源。相較於各類哺乳動物的細胞色素P-450酶系統，fluconazole對真菌的細胞色素P-450酶系統表現出高度選擇性。

Fluconazole對於真菌細胞色素P-450有依賴性的酶具有高度選擇性。投與每日300 mg Fluconazole至多達28天已顯示不會影響男性睾酮血漿中濃度或是生育齡女性的月經週期時間。對健康受試者投予每日200 mg至400 mg Fluconazole對內生性固醇濃度或是腎上腺皮質激素(ACTH)刺激反應沒有臨床上有意義的影響。與antipyrine的交互作用指出，單劑量或多劑量投與50 mg Fluconazole不會影響antipyrine代謝。

藥物動力學/藥效學關係
在動物實驗中，用於實驗性念珠菌感染的MIC值與療效間存在相關性。在臨床試驗中，fluconazole的AUC與療效是近正1:1的線性關係。在AUC或劑量與口服給藥劑量的成功臨床反應之間也存在直接但不完全的關係。直到較低念珠菌血藥濃度與療效關係是如此的。由fluconazole MIC較高的菌株引起之感染較難達到同等的治療程度。

微生物學
在體外實驗中，fluconazole對多數臨床常見念珠菌(包括C. albicans、C. parapsilosis、C. tropicalis)展現出抗真菌活性。C. glabrata顯示出對於fluconazole的敏感性較低。而C. krusei則基本上對fluconazole有抗性。近期報告指出C. auris傾向於對fluconazole具抗性。

Fluconazole在腎臟實驗中也顯示出對Cryptococcus neoformans、Cryptococcus gattii以及地方性真菌Blastomyces dermatitidis、Coccidioides immitis、Histoplasma capsulatum與Paracoccidioides brasiliensis有抗真菌活性。

於多種真菌感染動物實驗中顯示靜脈或口服投與fluconazole都一樣有效。它的活性可對抗機械性真菌病，如念珠菌感染，其中包括免疫缺陷動物模型的全身體感感染；隱球菌感染，包括腦內感染；Microsporium spp.感染；Trichophyton spp.感染。在區域流行性真菌感染動物實驗中也顯示出fluconazole的活性，包括Blastomyces dermatitidis、Coccidioides immitis感染；以及正常免疫缺陷動物的Histoplasma capsulatum感染。

抗真菌機制
抗真菌藥能抑制真菌細胞壁合成，最常見抗真菌藥物特步唑類抗真菌藥的目標酶，即負責生物合成角甾醇的酶。目標酶是羊毛甾醇-14α-去甲基化酶。目標酶被抑制後，降低細胞膜脂質的合成，導致細胞膜通透性增加，以及需要高濃度的藥物才能達到殺菌作用。在體內，多次投與(約4至5天)可達到穩定濃度的90%。

在第一天投予起始劑量(一般每日劑量的二倍)，可使得血藥濃度在第二天達到穩定濃度的90%。擬似分布體積相當於體內總水分體積。血漿蛋白結合率約(11-12%)。

Fluconazole對所有曾被研究之體液穿透性良好。Fluconazole在唾液及淚液的濃度與血漿中相似。在真菌性腦膜炎病人，Fluconazole於腦脊液(CSF)濃度可達血漿中濃度的80%。

Fluconazole的皮膚滲透度會高於血漿中濃度而且此濃度可

泰復肯®膠囊 50 毫克/150 毫克
Diflucan Capsule 50mg/150mg

泰復肯膠囊 50 毫克:衛署藥輸字第 021779 號
泰復肯膠囊 150 毫克:衛署藥輸字第 021676 號

類別: 本藥須由醫師處方使用

1. 品名

泰復肯膠囊 50 毫克
泰復肯膠囊 150 毫克

2. 成分

每粒泰復肯膠囊 50 毫克含活性成分 fluconazole 50 mg。
每粒泰復肯膠囊 150 毫克含活性成分 fluconazole 150 mg。

3. 劑型

膠囊

4. 臨床性質

4.1 適應症

念珠菌局部或全身感染、囊球菌感染、預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。

4.2 用法用量

Diflucan 通常是以口服給予(膠囊)。如果無法口服，則可以使用靜脈注射方式投予(靜脈注射液)。由於口服的吸收迅速完全，當從靜脈注射轉換至口服途徑時(或反之亦然)無須改變每日投予劑量。

Fluconazole 的每日劑量應依據感染病原菌與病人對治療的反應。治療應持續至臨床指標或實驗室檢驗顯示黴菌感染已經消退為止，不適當的治療期間可能導致感染復發。AIDS 及 Cryptococcus 腦膜炎或復發性口咽念珠菌感染的病人通常需要持續性治療(maintenance therapy)來避免復發。

成人劑量

- 無法使用或無法耐受 amphotericin B 的隱球菌腦膜炎病人，通常劑量為首日 400mg，之後每日口服一次 200mg。根據病人對治療反應的臨床判斷，也可以使用每日一次 400mg 的劑量。治療六十天仍無反應的病人，就表示不太可能對 DIFLUCAN 有反應。治療隱球菌感染的時間將視臨床與微生物學上的反應而定。但在腦脊液培養為陰性後仍應繼續使用 10-12 週。血清學檢查的陰性並不一定表示疾病已經消滅：有一部份的病人日後會復發。

11-20	96 hrs 或每日正常劑量的四分之一
-------	---------------------

定期血液透析的病人在每次血液透析後應使用正常建議劑量；在非血液透析日則應依據其肌酸酐清除率降低使用劑量。

定期進行血液透析的病人：每次透析後給一次建議劑量。

這些劑量調整的建議是根據投與單一劑量後之藥物動力學，且根據臨床情況，可能需作進一步調整。

當血漿的肌酸酐是唯一可得的測量腎功能的方式時，應使用以下的公式（根據病人性別、體重與年齡）計算肌酸酐清除率(mL/min)。

男性	$\frac{\text{體重(kg)} \times (140 - \text{年齡}) \times 0.0885}{72 \times \text{血清肌酸酐 (mmol/L)}}$
女性	上述值 x 0.85

4.3 禁忌

Fluconazole 不應用於已知對此藥、任何賦形劑成分或相關 azole 類化合物過敏的病人。一個多次給藥之交互作用的研究結果指出，每日多次投與 400 mg fluconazole 或劑量更高的病人禁止併用 terfenadine。正在接受 fluconazole 的病人禁止併用其他已知會延長 QT 間期且經由酵素 CYP3A4 代謝的藥物，例如 cisapride、astemizole、erythromycin、pimozide 及 quinidine (參閱 4.4 用藥之特殊警語與 4.5 與其他藥品和其他型式的交互作用)。

4.4 用藥之特殊警語

懷孕時應避免使用本品，除非病人患有嚴重或可能危及生命的黴菌感染且預期其益處大於對胎兒可能的風險時，方可使用。

具生育能力女性應考慮採取有效避孕措施，並且應於整個治療期間持續避孕至最後一劑後約 1 週（5 至 6 個半衰期）（參閱 4.6 節生育力、懷孕和授乳。）

Fluconazole 應僅用於肝功能不全的病人。

Fluconazole 曾有極少數病例引發包含死亡之不良後果在內之嚴重肝毒性，其中死亡主要發生於患有其他嚴重疾病的病人。在 Fluconazole 引起的肝毒性病例中，其發生與每日劑量、治療時間、性別或病人年齡並無明顯的關係。Fluconazole 的肝毒性在停藥後通常是可逆的。在 fluconazole 治療期間有不正常肝功能測試結果的病人，應監測其肝臟是否受到更嚴重的傷害。如發生肝臟疾病臨床徵象及症狀，且可能肇因於 fluconazole，則應停用 fluconazole。

病人在 fluconazole 治療期間有極少之案例發生皮膚剝落反應，例如 Steven-Johnson 症候群及毒性表皮溶解壞死(toxic epidermic necrolysis)。後天免疫不全症候群(AIDS)病人較易對許多

- 為了預防 AIDS 病人隱球菌腦膜炎復發，在病人接受一主要治療的完整療程後，可以給予 fluconazole 每日一次 100-200mg。
- 治療口咽念珠菌感染的建議劑量為首日 100mg，之後每日一次 50mg。對食道念珠菌感染，建議劑量為首日 200mg，之後每日一次 100mg。念珠菌感染的臨床跡象通常會在數日內消失，但治療應持續至少二至三週，特別是對免疫嚴重不全的病人，嚴重食道念珠菌感染的病人在症狀解除後可能需要持續治療兩週。臨床治癒的病人中，大約有一半的人仍會有菌落存在。
- 對於 HIV 病人對口咽念珠菌的續發性預防，建議劑量為每週一次單一劑量 150mg。
- 對於嚴重及危及生命的念珠菌感染且無法耐受 amphotericin B 的病人，一般劑量為首日 400mg，之後每日一次 200mg。依臨床的反應而定，劑量可以增加至每日一次 400mg。治療的時間視臨床反應而定，但病人應至少治療四週，且症狀解除後持續治療至少兩週。
- 對於陰道念珠菌感染局部治療無效時，應口服單一劑量 fluconazole 150mg。
- 免疫機能正常病人之廣泛性的黴菌(體菌、股菌)或嚴重的足菌且局部治療無效，建議治療方式為 150mg fluconazole 每週一次，連續四週。

兒童劑量

如和成人有類似感染情況時，治療時間應根據臨床與微生物學上的反應而定。Fluconazole 是以每日單一劑量給予。

黏膜念珠菌感染的治療建議劑量為每日一次 3mg/kg。首日可採用 6mg/kg 的起始劑量，以更迅速達到穩定的血中濃度。

治療全身性念珠菌感染與隱球菌感染的建議劑量為每日一次 6-12mg/kg，視疾病的嚴重程度而定。

對腎功能不全的兒童，每日所使用的劑量，應依照成人減量的率則減少劑量。

四週以下嬰兒劑量

新生兒對 fluconazole 的排泄緩慢，但在出生後的前兩週內，可使用和較大兒童同樣的 mg/kg 劑量，但每 72 小時給予一次。出生第二至四週的新生兒，相同的劑量應每 48 小時給予。

腎功能不全之劑量

Fluconazole 主要是從尿液中以原型排出，對單一劑量的治療無需調整劑量，對腎功能不全病人的多劑量治療，在第一天與第二天應給予正常劑量，隨後應視肌酸酐清除率而修正給藥間隔或每日劑量，方式如下：

肌酸酐清除率(mL/min)	劑量間隔/每日劑量
>50	24 hrs (正常劑量)
21-50	48 hrs 或每日正常劑量的一半

藥物產生嚴重的皮膚反應。若表皮受黴菌感染的病人接受治療後產生皮疹，且可能肇因於 fluconazole，則應停止以此藥物治療。如罹患侵犯性/全身性黴菌感染(invasive/systemic fungal infection)之病人產生皮疹，需加以密切監測，若出現水泡病灶或多形性紅斑，請停止使用 fluconazole。

每日投與低於 400 mg fluconazole 之病人併用 terfenadine 應謹慎監測。(參閱 4.3 禁忌與 4.5 與其他藥品和其他型式交互作用)。

如同其他 azoles 類，少數病例曾有引發急性過敏性休克反應的報告。

部份azole類(包括Fluconazole)與心臟圖中QT interval延長有關。Fluconazole透過抑制鉀通道電流(Ikr)造成QT間期延長。其他藥物(如amiodarone)引起的QT間期延長可能是透過抑制細胞色素P450(CYP)3A4來增強(參閱4.5與其他藥品和其他型式交互作用)。在上市後的監測期間，服用fluconazole出現QT interval延長及torsade de pointes的案例相當少。這些報告案例包括具有多重危險因子之重症病人，如結構性心臟病、電解質異常及併用其他會有影響之藥物。患有低血鉀症和晚期心臟衰竭之病人，發生危及生命的心室性心律不整與Torsades de Pointes的風險增加。

具有潛在性前心律不整之病人應謹慎使用Fluconazole。

腎功能不全之病人應謹慎使用Fluconazole(參閱4.2用法用量)。

Fluconazole 是中效 CYP2C9 抑制劑及中效 CYP3A4 抑制劑。Fluconazole 也是同功酶 CYP2C19 的抑制劑。接受 Fluconazole 治療的病人，若併用治療指數狹窄且經由 CYP2C9, CYP2C19 及 CYP3A4 代謝的藥物治療，應接受監測(參閱 4.5 與其他藥品和其他型式的交互作用)。

過去接受其它azole類藥物(例如 ketoconazole)的病人中，曾有腎上腺功能不全的案例通報。過去接受 fluconazole 的病人中，曾有可逆性腎上腺功能不全的案例通報。

Diflucan 膠囊含有乳糖，不該用於有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳疾病的病人。

4.5 與其他藥品和其他型式的交互作用

禁止併用下列藥品：

Cisapride：曾有報告指出同時接受 Fluconazole 與 cisapride 治療之病人，會有明顯的心臟方面的影響，包括 torsades de pointes。一個有對照組的研究發現投與 fluconazole 200 mg 一天一次及 cisapride 20 mg 一天四次會明顯增加 cisapride 血中濃度及延長 QT 間期。接受 fluconazole 治療的病人，應禁止併用 fluconazole 與 cisapride (參閱 4.3 禁忌)。

Terfenadine：因有病人服用 azole 類抗黴菌藥併用 terfenadine 時，發生 QTc 間期延長而導致嚴重心律不整的現象，故進行交互作用研究。一個每日服用 200 mg fluconazole 的研究無法證實會延長 QTc 間期。另一個每天服用 400 mg 及 800 mg fluconazole 的研究證實，每天服用 400 mg fluconazole 或更高劑量，會造成併用的 terfenadine 的血中濃度明顯增加。因此，禁止 400

mg fluconazole 或更高劑量併服 terfenadine (參閱 4.3 禁忌)。每日服用低於 400 mg fluconazole 但併用 terfenadine 時應謹慎監測病人。

Astemizole：併用 fluconazole 和 astemizole 會減少 astemizole 的廓清。Astemizole 血漿濃度增加可能導致 QT 延長，以及罕見的 Torsade de Pointes。禁止併用 fluconazole 與 astemizole (參閱 4.3 禁忌)。

Pimozide：雖然尚未做過體外或活體實驗，併用 fluconazole 和 pimozide 可能會抑制 pimozide 的代謝。Pimozide 的濃度增加可能導致 QT 延長及罕見的 Torsade de Pointes。禁止併用 fluconazole 與 pimozide (參閱 4.3 禁忌)。

Quinidine：雖然尚未進行過體外研究或活體研究，但將 fluconazole 與 quinidine 併用可能會導致 quinidine 的代謝受到抑制。使用 quinidine 會伴隨發生 QT 間期延長及罕見的 *Torsades de Pointes*。Fluconazole 禁止與 quinidine 併用 (參閱 4.3 禁忌)。

Erythromycin：Fluconazole 與 erythromycin 併用可能會增加發生心臟毒性 (QT 間期延長及 Torsade de Pointes)，因而導致心臟病猝死的風險。Fluconazole 禁止與 erythromycin 併用 (參閱 4.3 禁忌)。

避免併用或併用時須注意：

Amiodarone：併用 fluconazole 與 amiodarone 可能會增加 QT 間期的延長。若 Fluconazole 與 amiodarone 需要併用時須注意，尤其是併用高劑量的 fluconazole (800mg)。

Lemborexant：併用 fluconazole 會使 lemborexant 的 C_{max} 和 AUC 分別上升至約 1.6 及 4.2 倍，預期將增加嗜睡等不良反應的發生風險。避免併用 fluconazole 與 lemborexant。

併用下列藥品時須注意及調整劑量：

其他藥物對 fluconazole 的影響

Hydrochlorothiazide：在動力學交互作用研究，已投與 fluconazole 的健康志願者併用多次劑量的 hydrochlorothiazide 會使 fluconazole 血漿濃度增加 40%，但這影響對併用利尿劑病人而言，不需改變 fluconazole 的劑量。

Rifampicin：併用 fluconazole 與 rifampicin 會使 fluconazole 的濃度對應時間曲線下面積 (AUC) 降低 25%，半衰期縮短 20%。對於併用 fluconazole 與 rifampicin 的病人，應該增加 fluconazole 的劑量。

Fluconazole 對其他藥品的影響

Fluconazole 是細胞色素 P450 (CYP) 同功酶 2C9 與同功酶 3A4 的中效抑制劑。Fluconazole 也是同功酶 CYP2C19 的抑制劑。除了下列被觀察到/有文件證明的交互作用之外，其他經由 CYP2C9, CYP2C19 及 CYP3A4 代謝的藥物若與 fluconazole 併用，有血漿濃度增加的風險。因此併用這些藥品時應慎重，並要小心監測病人。Fluconazole 的半衰期長，因此停止 fluconazole 治療後，fluconazole 對酵素的抑制作用可持續 4 至 5 天 (參閱 4.3 禁忌)。

Cyclosporin：Fluconazole 顯著增加 cyclosporin 的血中濃度和 AUC。這個組合可藉按照 cyclosporin 的血中濃度降低劑量而使用。

Cyclophosphamide：cyclophosphamide 與 fluconazole 合併治療會使血清紅素和血清肌酸酐濃度升高。這個組合可以使用，但必須對血清紅素和血清中酸酐濃度升高的風險提高警覺。

Fentanyl：曾有一例可能因 fentanyl 和 fluconazole 交互作用致死的病例報告。作者判斷病人死於 fentanyl 中毒。再者，一項對 12 名健康志願者進行的隨機交叉研究顯示，fluconazole 顯著延緩 fentanyl 的排除。Fentanyl 的濃度升高可能導致呼吸抑制。

Halofantrine：Fluconazole 對 CYP3A4 有抑制作用，可能增加 halofantrine 的血漿濃度。

HMG-CoA 還原酶抑制劑：當 fluconazole 與經由 CYP3A4 代謝的 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (如 atorvastatin 和 simvastatin) 或經由 CYP2C9 代謝的 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (如 fluvastatin) 併用時，發生肌病和橫紋肌溶解的風險增加。如需同步治療，應觀察病人有無肌病及橫紋肌溶解症狀，並監測肌酸酐濃度。若觀察到肌酸酐濃度明顯增加，或診斷出或懷疑發生肌病及橫紋肌溶解，即應停用 HMG-CoA 還原酶抑制劑。

Ibrutinib：Fluconazole 等 CYP3A4 中效抑制劑會提高 ibrutinib 的血漿濃度，並可能增加毒性的風險。若無法避免併用，請按照 ibrutinib 處方資訊中的指示減少 ibrutinib 的劑量，並提供密切的臨床監測。

Losartan：Fluconazole 抑制 losartan 代謝成它的活性代謝產物 (E-3174)，在 losartan 治療期間，主要是由此活性代謝物產生血管緊張素 II 受體拮抗作用。應持續監測病人血壓。

Methadone：Fluconazole 可能會提高 methadone 的血清濃度，可能需要調整 methadone 的劑量。

非類固醇抗炎藥：與 fluconazole 併用時，flurbiprofen 的 C_{max} 和 AUC 分別比單獨使用 flurbiprofen 時增加 23% 和 81%。同樣地，當 fluconazole 與消旋的 ibuprofen (400 mg) 併用時，具有藥理活性的異構體 [S-(+)-ibuprofen] 的 C_{max} 和 AUC 分別比單獨投與消旋的 ibuprofen 增加 15% 和 82%。

雖未經特別研究，但 fluconazole 可能會增加其他經由 CYP2C9 代謝非類固醇抗炎藥 (NSAIDs) 的全身暴露量 (例如 naproxen、loroxicam、mexicam、diclofenac)。建議經常監測與 NSAIDs 有關的不良事件與毒性。可能需要調整 NSAIDs 的劑量。

Olaparib：Fluconazole 等 CYP3A4 中效抑制劑會提高 olaparib 的血漿濃度，故不建議同時使用。若無法避免併用，請將 olaparib 的劑量限制在 200 mg 每日兩次。

口服避孕藥：有二個藥動學研究併用多次劑量 fluconazole 和口服避孕藥。在 50 mg fluconazole 的研究中，對荷爾蒙值沒有影響；但是每日服用 200 mg fluconazole 時，ethinyl estradiol 及 levonorgestrel 的 AUCs 分別增加 40% 及 24%。因此，以這些劑量多次給予 fluconazole 不太可能影響併用口服避孕藥之療效。

Alfentanil：一項研究觀察到併用 alfentanil 與 fluconazole 之後，alfentanil 的清除率與分佈體積減少，以及半衰期延長。可能的作用機制是 fluconazole 對 CYP3A4 的抑制作用。可能需要調整 alfentanil 的劑量。

Amitriptyline、nortriptyline：Fluconazole 增強 amitriptyline 和 nortriptyline 的效果。S-nortriptyline 及/或 S-amitriptyline 可在開始合併治療時及一週後測量。需要時，應調整 amitriptyline/ nortriptyline 的劑量。

Amphotericin B：受感染的正常或免疫力受壓制的小鼠併用 fluconazole 和 amphotericin B 後顯示出下列結果：用在白色念珠菌引起的全身性感染，抗黴菌效果少量增加；用在新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 引起的腦內感染，並無交互作用；用在蕈菌黴菌 (*Aspergillus fumigatus*) 引起的全身性感染，這兩種藥有拮抗作用。這些研究所得結果的臨床意義不明。

抗凝血劑：給予男性健康受試者服用 warfarin 後，再投與 Fluconazole，會增加 prothrombin time (12%)。在上市後經驗中，如同其他 azole 類抗黴菌藥，於病人同時使用 fluconazole 及 Warfarin 而產生因 prothrombin time 增加而致的相關出血反應 (瘀傷、鼻出血、胃腸道出血、血尿及血便) 之案例皆曾有報告。已接受 coumarin 類或 indanedione 抗凝血藥物的病人應謹慎監測 prothrombin time。可能需要調整這些抗凝血藥物的劑量。

Azithromycin：在一個 18 位健康受試者參與之開放、隨機、三組交叉的研究中，對於口服單一劑量 1200mg azithromycin 對口服單一劑量 800mg fluconazole 的藥物動力學及 fluconazole 對 azithromycin 的藥物動力學影響評估，Fluconazole 與 azithromycin 之間無顯著藥物動力學交互作用。

Benzodiazepines (短效)：口服投與 midazolam 後，給予 fluconazole 會造成 midazolam 血中濃度明顯地增加，並產生精神運動性作用 (psychomotor effects)。在 fluconazole 口服時對 midazolam 的作用，比靜脈注射時明顯。若以 fluconazole 治療的病人，有需要併用 benzodiazepines，應考慮降低 benzodiazepines 劑量，並適當地監視病人情形。

Fluconazole 抑制 triazolam 的代謝，使 triazolam (單劑量) 的 AUC 增加約 50%， C_{max} 增加 20 至 32%，半衰期延長 25 至 50%。可能需要調整 triazolam 的劑量。

Carbamazepine：Fluconazole 抑制 carbamazepine 代謝，曾觀察到 carbamazepine 血清濃度增加 30% 的現象；故有發生 carbamazepine 毒性的風險。可能需要按照血中濃度的測量值/效果調整 carbamazepine 的劑量。

鈣離子通道阻斷劑：某些鈣離子通道拮抗劑 (nifedipine、isradipine、amlodipine、verapamil 及 felodipine) 由 CYP3A4 代謝。Fluconazole 可能會增加鈣離子通道拮抗劑的全身暴露量。建議經常監測不良事件的發生。

Celecoxib：併用 fluconazole (每天 200 mg) 與 celecoxib (200 mg) 治療期間，celecoxib 的 C_{max} 及 AUC 分別增加 68% 及 134%。與 fluconazole 併用時，celecoxib 的劑量可能需減半。

Phenytoin：Fluconazole 抑制 phenytoin 的肝臟代謝，併用時應監測 phenytoin 的血清濃度以免發生 phenytoin 毒性。

Prednisone：有一例接受 prednisone 治療的肝臟移植病人，停止三個月的 fluconazole 治療時發生急性腎上腺皮質功能不全的病例報告。停用 fluconazole 大概會增強 CYP3A4 的活性，導致 prednisone 代謝增加，對於長期接受 fluconazole 及 prednisone 治療的病人，停用 fluconazole 時，應小心監測腎上腺皮質功能不全的發生。

Rifabutin：已有報告指出併用 fluconazole 與 rifabutin 時會產生交互作用，會造成 rifabutin 的血清濃度增加高達 80%。曾有併用 fluconazole 與 rifabutin 之病人發生葡萄膜炎。併用 fluconazole 與 rifabutin 的病人應小心監控。

Saquinavir：Fluconazole 因會抑制 saquinavir 在肝臟液 CYP3A4 代謝及抑制 P-糖蛋白，使得 saquinavir 的 AUC 增加約 50%， C_{max} 增加約 55%，清除率減少約 50%。可能需要調整 saquinavir 的劑量。

Sirolimus：Fluconazole 可能抑制 sirolimus 被 CYP3A4 代謝及 P-糖蛋白，進而提高 sirolimus 的血漿濃度。根據效果/血中濃度的測量結果調整 sirolimus 的劑量，便可使用這種組合。

Sulfonylureas：健康志願者併服 fluconazole 和 sulfonylureas，fluconazole 會延長 sulfonylureas 的血清半衰期 (例如 chlorpropamide、glibenclamide、glipizide、tolbutamide)。建議併用期間要經常監測血糖，並且適當降低 sulfonylurea 的劑量。

Tacrolimus：Fluconazole 在腸道抑制 tacrolimus 經由 CYP3A4 代謝，使口服給予的 tacrolimus 血清濃度提高達 5 倍。以靜脈注射途徑給予 tacrolimus 時，未觀察到顯著的藥動學變化。Tacrolimus 血中濃度升高曾伴有腎毒性。應根據 tacrolimus 的血中濃度降低口服 tacrolimus 的劑量。

Theophylline：在一項安慰劑為對照的藥物交互作用研究中，使用 fluconazole 200mg 十四天造成 theophylline 平均血漿清除率降低 18%。正在使用高劑量 theophylline 或容易發生 theophylline 中毒的病人，在接受 fluconazole 時應注意觀察是否有 theophylline 中毒的病徵，並據此適當地調整治療。

Tofacitinib：將 tofacitinib 與會中度抑制 CYP3A4 與抑制 CYP2C19 的藥物 (如 fluconazole) 同時併用時，其暴露量會升高。可能需要調整 tofacitinib 的劑量。

Tolvaptan：當 CYP3A4 受質 tolvaptan 與中度抑制 CYP3A4 的藥物 fluconazole 同時併用時，tolvaptan 的暴露量會顯著升高 (AUC 升高 200%； C_{max} 升高 80%)，具有明顯增加不良反應的風險，尤其是明顯的利尿、脫水和急性腎衰竭。有關併用 tolvaptan 之建議，請參閱 tolvaptan 處方資訊中的指示。

长春花生物鹼 (Vinc alkaloids)：雖未經研究，但 fluconazole 可能會增加长春花生物鹼 (例如 vincristine 和 vinblastine) 的血漿濃度而引起神經毒性，這可能是對 CYP3A4 的抑制作用所致。

進生素 A：根據一名接受全反式維甲酸 (all-trans-retinoid acid，維生素 A 酸) 及 fluconazole 合併治療病人的病例報告，曾以假性腦瘤的形式發生與中樞神經系統 (CNS) 有關的副作用，於停止 fluconazole 治療後消失。這種組合可以使用，但必須牢記與中樞神經系統有關的副作用。

Zidovudine：Fluconazole 使口服 zidovudine 的清除率減少約 45%，從而使 zidovudine 的 C_{max} 和 AUC 分別增加 84% 和 74%，與 fluconazole 合併治療之後，zidovudine 的半衰期也延長 128%。對於接受這種合併治療的病人，應監測其 zidovudine 相關副作用的發生，也許要考慮降低 zidovudine 的劑量。

Voriconazole (CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4 的抑制劑)：對 8 名健康男性受試者同時投予口服用的 voriconazole (第 1 天投予 400 毫克 Q12h，然後連續 2.5 天投予 200 毫克 Q12h) 與口服用的 fluconazole (第 1 天投予 400 毫克，然後連續 4 天投予 200 毫克 Q24h)，結果會使 voriconazole 的 C_{max} 與 AUC_t 平均分別升高 57% (90% CI：20%，107%) 與 79% (90% CI：40%，128%)。在一項涵蓋 8 名健康男性受試者的追蹤臨床研究中，降低 voriconazole 與 fluconazole 的劑量及 (或) 投藥頻率並未能排除或減小這種影響。不建議將任何劑量的 voriconazole 與 fluconazole 合併使用。

交互作用研究顯示當口服 fluconazole 併用食物、cimetidine、制酸劑或為骨髓移植所作之全身照射，對於 fluconazole 未出現臨床上有意義的吸收減少之效果。

應提醒醫生此藥與其他藥物之藥物交互作用研究尚未完成，但交互作用仍可能發生。

4.6 生育力、懷孕和授乳

懷孕

懷孕時應避免使用本品，除非病人患有嚴重或可能危及生命的感染且預期其益處大於對胎兒可能的風險時，方可使用。

具有能力的女性應考慮採取有效避孕措施，並且應於整個治療期間持續避孕至最後一劑後約 1 週（5 至 6 個半衰期）。

曾有母親在第一孕期接受單劑或重複劑量之 fluconazole 150 mg 後，發生自然流產和嬰兒先天異常的報告。

有報告指出使用高劑量 (400 mg/day -800mg/day) fluconazole 三個月或三個月以上以治療 coccidioidomycosis 感染的女性，產下多重性先天異常的嬰兒。Fluconazole 的使用與這些事件之間的關係未明。僅在動物實驗，服用高劑量而產生母體毒性時會出現胎兒的副作用之報告：在 5 mg/kg 或 10 mg/kg 的劑量下對胎兒沒有影響，在 25 mg/kg 和 50 mg/kg 和更高的劑量下觀察到會增加胎兒的結構上變異 (多餘的肋骨、腎盂膨脹) 及成骨作用延遲。在 80 mg/kg (約為人類建議劑量的 20-60 倍) 到 320 mg/kg 的劑量範圍內，會增加大鼠的胚胎致死率及胎兒畸形 (包括波浪形的肋骨、腎囊裂和不正常的顱面成骨)。這些影響與大鼠實驗裡抑制雌激素合成作用一致，且可能是目前已知的在懷孕、器官形成期及分娩時雌激素較低的結果。

病例報告指出，在大部份或整個第一孕期期間使用高劑量 (400-800 毫克/日) fluconazole 之母親所生下的嬰兒中，有一種特殊而罕見的出生缺陷情形：這些嬰兒所呈現的特徵包括：頭型寬短、顏面異常、顱頂發育異常、顎裂、股骨彎曲、肋骨及長骨變薄、關節彎曲、以及先天性心臟病。

泌乳時使用

Fluconazole 曾在母乳中發現其濃度與血漿中相當 (參閱 5.2 節藥動學特性)。母乳的排除半衰期與血漿的排除半衰期相近 (30 小時)。根據平均尖峰母乳濃度估算出嬰兒每日從母乳中攝取之 fluconazole 的劑量為 0.39 mg/kg/day (假設平均母乳攝取量為 150 mL/kg/day)，約為黏膜念珠菌病之建議新生兒 (<2 週大) 劑量的 40%，或建議嬰兒劑量的 13%。

施用單次劑量 150 mg fluconazole 後可能可以繼續哺餵母乳。接受重複劑量或高劑量 fluconazole 後，則不建議哺餵母乳。哺餵母乳在發育和健康上的益處，應與母親對 fluconazole 的臨床需求，以及 fluconazole 對哺乳中嬰兒可能造成潛在的不良作用或母體原有疾病的狀況作綜合考量。

4.7 對於開車及機械操作的影響

駕駛或操作機械時，應考慮到有時可能會頭暈或模糊視作。

4.8 不預期反應

病人通常對 fluconazole 具有良好耐受性。

有些病人，特別是患有嚴重而原因不明疾病 (例如愛滋病及癌症) 的病人，在 fluconazole 及類似藥物治療期間，可觀察到其腎臟與血液學功能測試結果改變，肝臟亦有異常現象 (參閱 4.4 用藥之特殊警語)，但是其臨床效果及與治療的關係仍不清楚。

在 fluconazole 治療期間曾經觀察到並通報下列副作用，其頻率如下：易見 (≥1/10)、常見 (≥1/100 至 <1/10)、少見 (≥1/1,000 至 <1/100)、罕見 (≥1/10,000 至 <1/1,000)、極罕見 (<1/10,000)，發生頻率不明 (無法從現有數據估計)：

系統器官分類	頻率	副作用
血液及淋巴系統障礙障礙	罕見	顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少
免疫系統障礙	罕見	過敏反應、血管性水腫
代謝及營養障礙		
	罕見	高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、低血鉀症
精神障礙	少見	失眠、嗜眠
神經系統障礙	常見	頭痛
	少見	癱瘓發作、頭暈、感覺異常、味覺異常
	罕見	震顫
耳與迷路障礙	少見	眩暈
心臟障礙	罕見	Torsade de pointes、QT 延長

胃腸道	常見	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐
	少見	消化不良、脹氣、口乾
肝膽障礙	常見	麩丙酮酸轉胺酶 (ALT) 升高、天門冬氨酸轉胺酶 (AST) 升高、鹼性磷酸酶升高
	少見	膽汁鬱滯、黃疸、膽紅素升高
	罕見	肝毒性包括罕見的死亡案例、肝衰竭、肝細胞壞死、肝炎、肝細胞損傷
皮膚及皮下組織障礙	常見	皮疹
	少見	瘙癢、蕁麻疹、多汗、瘡疹。
	罕見	毒性表皮壞死、Stevens-Johnson 症候群、急性全身性發疹樣皮炎、剝落性皮炎、臉部水腫、禿髮
	未知	嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應 (DRESS)
肌肉骨骼與結締組織障礙	少見	肌肉疼痛
一般障礙與給藥部位狀況	少見	疲倦、不適、衰弱、發燒

* 包括固定藥物疹

兒童族群

在兒童臨床試驗期間記錄之不良事件及實驗室檢驗值異常，其形式與發生率都與在成人身上見到的相當。

4.9 過量

曾有 fluconazole 過量伴有幻覺與妄想行為的事件被報告過。

在服用劑量過量時，應進行症狀治療 (支持性療法及如果需要時則胃灌洗)。

Fluconazole 大部份從尿液排泄，強迫性大量利尿作用，可能會增加清除率。一個三小時的血液透析療程可以降低血漿濃度約 50%。

5. 藥理性質

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：全身使用性抗黴菌劑 triazole 衍生物，ATC 碼 J02AC01。

作用方式

Fluconazole 為 triazole 類抗黴菌劑，為一強效且具選擇性黴菌固醇合成抑制劑。其主要作用方式為抑制黴菌細胞色素 P-450 調節之羊毛甾醇-14α 去甲基化，這是黴菌生物合成麥角固醇的必要步驟。14α 甲基固醇的堆積與後續黴菌細胞膜喪失麥角固醇相關，且可能是 fluconazole 抗黴菌活性的來源。相較於各類哺乳動物的細胞色素 P-450 酵素系統，fluconazole 對黴菌的細胞色素 P-450 酵素系統表現出較高度選擇性。

Fluconazole 對於黴菌內細胞色素 P-450 有依賴性之酵素具有高度選擇性，投與每日 50mg Fluconazole 至多達 28 天已顯示不會影響男性單固醇血漿中濃度或是生育齡女性的固醇類濃度。對健康受試者投予每日 200 mg 至 400 mg Fluconazole 對內生性固醇濃度或是促腎上腺皮質激素 (ACTH) 刺激反應沒有臨床上有意義的影響。與 antipyrine 的交互作用指出，單劑量或多劑量投與 50mg Fluconazole 不會影響 antipyrine 代謝。

藥物動力學/藥效學關係

在動物實驗中，用於實驗性念珠菌感染的 MIC 值與療效間存在相關性。在臨床試驗中，fluconazole 的 AUC 與劑量是近乎 1:1 的線性關係。在 AUC 或劑量與口腔念珠菌感染的成功臨床反應之間也存在直接但不完全的關係，直到較程度念珠菌血症與治療間關係亦是如此。由 fluconazole MIC 較高的菌株引起的感染較難達到同等的治療程度。

微生物學

在體外實驗中，fluconazole 對多數臨床常見念珠菌種 (包括 *C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*) 展現出抗黴菌活性。*C. glabrata* 顯示出對於 fluconazole 的感受性較低，而 *C. krusei* 則基本上對 fluconazole 有抗藥性。近期臨床菌株 *C. auris* 則傾向對 fluconazole 較具抗藥性。

Fluconazole 在體外實驗也展現出對 *Cryptococcus neoformans*、*Cryptococcus gattii* 以及地方性黴菌 *Blastomyces dermatitidis*、*Coccidioides immitis*、*Histoplasma capsulatum* 與 *Paracoccidioides brasiliensis* 有抗黴菌活性。

於多種黴菌感染動物實驗中顯示靜脈或口服途徑投予 fluconazole 都一樣有效。它的活性可對抗抗伺機性黴菌病，如念珠菌感染，其中包括免疫機能異常動物的全身念珠菌感染；隱球菌感染，包括腦內感染；*Microsporum* spp 感染；*Trichophyton* spp 感染。在區域流行之黴菌感染動物實驗中也顯示出 fluconazole 的活性，包括 *Blastomyces dermatitidis*；*Coccidioides immitis* 感染，包括腦內感染；正常及免疫抑制動物的 *Histoplasma capsulatum* 感染。

抗藥性機轉

通常具有感受性的念珠菌種當中，最常見抗藥性機轉涉及 azole 類藥物的目標酵素，即負責生物合成麥角固醇之酵素。目標酵素編碼基因 (*ERG11*) 的點突變會使目標改變，降低 azole 類藥物親合力。*ERG11* 過度表現會導致生成過高濃度的目標酵素，以至於需要更高的細胞間藥物濃度才能抑制所有細胞內酵素分子。

抗藥性的第二項重要機轉與 fluconazole 經由兩類多重藥物排出運輸蛋白主動排出細胞相關：主要催化者 (由 *MDR* 基因編碼) 及 ABC 運輸蛋白家族 (由 *CDR* 基因編碼)。*MDR* 基因向上調控會造成 fluconazole 抗藥性，而 *CDR* 基因向上調控則會導致對多種 azole 類藥物的抗藥性。

Candida glabrata 的抗藥性大多包含 *CDR* 基因向上調控，引發對多種 azole 類藥物的抗藥性。對於最低抑菌濃度介於 (MIC) 16 到 32 mg/L 的菌株，建議使用最高劑量之 fluconazole。

曾有除白色念珠菌之外有念珠菌的重複感染報告。這些念珠菌對 fluconazole 通常沒有感受性 (如 *Candida krusei* 念珠菌，此情形可能需選擇其他抗黴菌療法)。

5.2 藥動學特性

經靜脈或口服途徑投與，fluconazole的藥物動力學特性相似。口服投與fluconazole吸收良好，且血漿中濃度（及全身身體可用率），可到達靜脈注射給藥90%以上。口服吸收不受併服食物影響，在禁食狀態的血漿最高濃度發生在投藥後0.5至1.5小時間，血漿排除半衰期約30小時，血漿濃度與劑量成比例，每天一次，多次投與（約4至5天）可達到穩定濃度的90%。

在第一天投予起始劑量（一般每日劑量的二倍），可使得血漿濃度在第二天達到穩定濃度的90%。擬似分布體積約相當於體內總水分體積，血漿蛋白結合率低(11-12%)。

Fluconazole 對所有曾被研究之體液穿透性良好。Fluconazole 在唾液及痰液的濃度與血漿中相似。在黴菌性腦膜炎之病人，Fluconazole 於腦脊液(CSF)濃度可達血漿中濃度約 80%。

Fluconazole 的皮膚濃度會高於血漿中濃度而且此濃度可達到皮膚角質層，表皮真皮層及汗腺。Fluconazole 會蓄積在皮膚角質層，每日一次 50mg 的劑量，12 天 後 Fluconazole 的濃度為 73 µg/g；中斷治療 7 天後的濃度仍有 5.8 µg/g，150mg 一週一次的劑量，在第 7 天 Fluconazole 在皮膚角質的濃度後為 23.4 µg/g，且第二次劑量的 7 天後仍有 7.1 µg/g。

投予 150mg 一週一次的劑量，四個月後 Fluconazole 在健康指甲的濃度是 4.05 µg/g，而在生病指甲則為 1.8 µg/g，且治療結束後 6 個月於指甲樣本中仍可測得 Fluconazole。

Fluconazole 主要排泄路徑為腎臟，約有 80% 的口服劑量以原型出現在尿液中，Fluconazole 之清除率與肌酸酐的清除率成正比，並無證據顯示有循環的代謝物。

Fluconazole 具有長的血漿排除半衰期，此性質提供以單一劑量治療陰道念珠菌感染及每日一次或每週一次投與治療其它適應症之可能性。

一研究以單一劑量投與 100 mg Fluconazole 口服膠囊或口服懸浮液，藉由漱口及停留口中 2 分鐘再吞下之方式比較唾液及血漿中濃度，懸浮液吞下 5 分鐘後，可觀察到 Fluconazole 在唾液中最大濃度，且此濃度為口服膠囊吞嚥後 4 小時所達到唾液中最大濃度的 182 倍，在 4 小時後，兩者 Fluconazole 的唾液濃度是相似的。唾液中的平均 AUC，服用懸浮液明顯大於服用膠囊。但 2 種配方由唾液中排除速率或是血漿中藥物動力參數並無明顯不同。

一項針對 10 名曾暫時或永久停止哺餵母乳之哺乳女性進行的藥物動力學研究，曾評估給予單劑 150 mg fluconazole 後 48 小時內，fluconazole 在血漿和母乳中的濃度，結果偵測到母乳中平均濃度大約為母體血漿濃度的 98%。在用藥 5.2 小時後，平均尖峰母乳濃度為 2.61 mg/L。

兒童藥物動力學

以下表 1 為兒童研究報告中的藥物動力學數據：

表 1：兒童之藥物動力學數據			
研究年齡	劑量(mg/kg)	半衰期(hours)	AUC(µg .h/mL)

以口服 2.5mg/kg/day、5mg/kg/day 與 10 mg/kg/day(約為人類建議劑量的 2-7 倍)持續 24 個月，fluconazole 在大白鼠及小鼠身上並無顯示致癌的可能性，雄鼠投與 5 與 10 mg/kg/day，則有增加肝細胞腺瘤發生率的情形。

致突變

Fluconazole 不論有無經代謝活化，在四種菌株的傷寒沙門氏菌以及小鼠的淋巴瘤 L5178Y 系統中，都沒有致突變的現象。體內(口服投與 fluconazole 觀察鼠骨髓細胞)與體外(人類淋巴細胞暴露於 fluconazole 1000 µg/mL)細胞生成學的研究，也顯示沒有染色體的突變發生。

對生育力的損害

每日口服5mg/kg、10mg/kg或20mg/kg或注射5 mg/kg、25mg/kg或75mg/kg，Fluconazole並不會影響雄性或雌性老鼠的生育力，雖然口服20mg/kg時分娩的開始會稍微延遲。在生產前後之老鼠以靜脈注射5 mg/kg、20mg/kg或40mg/kg的研究中，在一些投與20mg/kg (大約 5-15 倍人體建議劑量)與40mg/kg的母鼠有發現難產與分娩時間延長，但5mg/kg者則無，對分娩的干擾，反應在死產數稍微增加，以及這些劑量下新生兒存活率的降低。對老鼠分娩的影響，與Fluconazole高劑量所產生降低雌激素的特異性相符合。這種荷爾蒙的改變尚未於使用Fluconazole治療的女性身上觀察到。(參閱5.1藥效學特性)

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Diflucan 膠囊含 Lactose, Maize starch, Silica colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Sodium lauryl sulfate, Gelatin, Patent blue V, Titanium dioxide, Tekprint SW-9008。

6.2 不相容性

對膠囊尚無報告。

6.3 保存期限

請參閱外盒標示。

6.4 儲存的特別注意事項

儲存於 30°C 以下。

6.5 包裝

奈復肯膠囊 50 毫克: 6-1000 粒，鋁箔盒裝。
奈復肯膠囊 150 毫克: 2-1000 粒，鋁箔盒裝。

6.6 使用說明/處置

膠囊請整粒吞服。

製造廠: Fareva Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France

11 天- 11 個月	單劑量靜脈注射 3mg/kg	23.0	110.1
9 個月- 13 歲	單劑量口服 2mg/kg	25.0	94.7
9 個月- 13 歲	單劑量口服 8mg/kg	19.5	362.5
5 歲- 15 歲	多劑量靜脈注射 2mg/kg	17.4*	67.4*
5 歲- 15 歲	多劑量靜脈注射 4mg/kg	15.2*	139.1*
5 歲- 15 歲	多劑量靜脈注射 8mg/kg	17.6*	196.7*
平均 7 歲	多劑量口服 3mg/kg	15.5	41.6
*代表最後一天			

在加護病房之早產兒（懷孕約 28 週），每 3 天靜脈注射給予 Fluconazole 6mg/kg，最多達到 5 個劑量。第 1 天的平均半衰期是 74 小時(44-185)，隨時間降低第 7 天後為平均 53 小時(30-131)，第 13 天為 47 小時(27-68)。

第一天的曲線下面積(AUC) (µg .h/mL) 為 271 (173-385)，隨時間增加第 7 天為平均值 490 (292-734)，於第 13 天降低為平均值 360 (167-566)。

第一天的分佈體積(mL/kg)為 1183(1070-1470)，隨時間增加第 7 天為平均值 1184 (510-2130)，第 13 天為平均值 1328 (1040-1680)。

老人藥物動力學

22 名 65 歲或 65 歲以上受試者接受口服單一劑量 50 mg fluconazole 的藥物動力學研究，其中有 10 位併用利尿劑，在服藥後 1.3 小時可達到最大血中濃度約 1.54 µg /mL，平均 AUC 是 76.4 ± 20.3 µg .h/mL，平均最終半衰期是 46.2 小時，這些藥物動力學參數值比在健康年輕男性受試者之數值高，併用利尿劑不會明顯改變 AUC 或最大血中濃度。另外，就肌酸酐清除率(74 mL/min)、由尿液中(0-24 hrs)回收原型藥之比例為 22%及 fluconazole 腎清除率評估(0.124 mL/min/kg)而言，老人普遍低於年輕受試者，因此，顯示老人對 fluconazole 清除率的改變是和老人族群腎功能降低相關的。每個受試者的最終排除半衰期相對肌酸酐清除率的圖形，與正常受試者及各程度腎功能不全受試者之預測半衰期-肌酸酐清除率曲線相比，顯示 22 個受試者中有 21 位的數值落在預測半衰期-肌酸酐清除率曲線的 95%信賴界限內，這結果與假設一致，在年長受試者身上觀察到比年輕男性受試者高的藥物動力學參數值，是由於腎功能降低所致。

5.3 臨床前安全性資料

致癌

藥 商: 輝瑞大藥廠股份有限公司
台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

版本: CDS 20210115-2