



“永勝” 易克黴膠囊100毫克 Icomein Capsules 100mg “EVEREST”

【概述】 易克黴 Icomein 為一合成之廣效性抗黴菌製劑，每一粉紅 / 藍膠囊中含有製成球形顆粒的 Itraconazole 100 mg，以口服方式給藥。

【臨床特性】 【適應症】 全身性或深部黴菌感染、甲癬 (Onychomycosis)、髮癬 (Tinea Capitis)。

【說明】 依文獻記載 Itraconazole 適用於下列感染之治療：

- 婦科疾病： - 外陰陰道念珠菌感染。
皮膚 / 黏膜 / 眼科疾病： - 皮黴菌； - 花斑癬； - 口腔念珠菌； - 黴菌性角膜炎。
皮黴菌、酵母菌所引起之甲癬 (灰指甲)。
全身性黴菌病 - 全身性鵝菌病與念珠菌病； - 隱球菌感染 (包括隱球菌腦膜炎)；免疫功能不全的隱球菌感染病人及所有罹患中樞神經系統之隱球菌感染的病人在不適用第一線治療或治療無效的情況下才能使用 Itraconazole； - 組織漿菌病； - 芽生黴菌病； - 孢子絲菌病； - 副球黴菌病； - 其他罕見之全身或熱帶性黴菌感染。

【用法用量】 本藥須由醫師處方使用 Itraconazole 應於飯後立即服用以達最佳吸收效果。 膠囊應整粒吞服。

Table with 3 columns: 適應症, 劑量, 療程. Includes sections for 婦科疾病 and 皮膚 / 黏膜 / 眼科疾病.

Table for 皮黴菌和 / 或酵母菌所引起之甲癬 (灰指甲). Includes 劑量及療程 and 甲癬 (灰指甲) 間歇療法 details.

Itraconazole 由皮膚與指甲的排泄較血液緩慢。皮膚感染時可於治療中止後 2 至 4 星期達到最佳的臨床及黴菌學反應；而指甲感染時則於治療中止後六至九個月達最佳反應。

Table for 全身性黴菌感染. Columns: 適應症, 劑量, 療程 (中位數), 備註.

以下為適用的一般建議，除非表格另有說明。
• ‘禁用’：此類藥物在任何情況下皆不可併用itraconazole。此適用於：
o CYP3A4受質的血中濃度增加，可能增加或延長療效和/或不良反應，可能進而發生潛在的嚴重狀況。(詳見【禁忌症】)
• ‘不建議’：建議避免使用此類藥物，除非利益大於潛在增加風險。如果無法避免併用，建議進行臨床監測，並視需要調整itraconazole和/或併用藥物的劑量。建議適時地監測itraconazole的血中濃度。此適用於：
o 中度或強效CYP3A4誘導劑：不建議在itraconazole治療之前的2週內和治療期間使用。
o CYP3A4/P-gp/BCRP受質的血中濃度升高或降低而造成顯著風險：不建議在itraconazole治療期間和治療之後的2週內使用。
• ‘謹慎使用’：此類藥物與itraconazole併用時建議應小心監測。當併用時，建議小心監測患者，並視需要調整itraconazole和/或併用藥物的劑量。建議適時地監測血中濃度。此適用於：
o 降低胃酸度的藥物 (僅適用itraconazole膠囊)
o 中度或強效CYP3A4抑制劑
o CYP3A4/P-gp/BCRP受質的血中濃度升高或降低而造成臨床相關風險
交互作用的藥物範例列表如下，列於此表中的藥物是依據藥物交互作用研究或病例報告，或根據交互作用機制的潛在交互作用。

Large table with 3 columns: 藥物分類, 藥物濃度的預期 / 潛在影響 (其他資訊請詳見註解), 臨床建議 (其他資訊請詳見上方代碼). Includes categories like 抗阻斷劑, 止痛劑, 抗心律不整藥物, 抗生素, 抗凝劑及抗血小板藥物, 抗癲癇藥.

老年人

Itraconazole膠囊用於老年病患的臨床資料有限。只有在潛在利益超過其潛在傷害時才建議使用Itraconazole膠囊。一般來說，老年病患使用時劑量的調整須考慮：肝功能、腎功能、心功能降低及一般常見疾病或是併用其他藥物治療的頻率較大。

腎功能不全

腎功能不全病人使用口服itraconazole的資料有限，itraconazole之暴露量在某些腎功能不足的患者身上可能會較低。本藥物須謹慎用於此類病人，而且劑量可能需做調整。腎臟功能不良病人之生體可用率可能降低，故建議檢測Itraconazole之血中濃度以調整劑量。

免疫功能不全病人

某些免疫功能不全病人（如嗜中性白血球過低、AIDS病人或器官移植病人）的Itraconazole膠囊口服生體可用率可能會降低。

罹患對生命有立即威脅之全身性黴菌感染的病人

由於其藥物動力學特性（詳見【藥物動力學特性】），罹患對生命有立即威脅之全身性黴菌感染的病人不建議在開始治療時使用Itraconazole。

AIDS病人

對於正接受全身性黴菌感染治療（如孢子絲菌病、芽生黴菌病、組織漿菌病或隱球菌病（腦膜性或非腦膜性））以及被認為有復發危險性的AIDS病人，主治醫師須評估其持續治療的必要性。

囊腫纖維症

對囊腫纖維症病人穩定投與itraconazole口服液劑2.5 mg/kg，每天兩次，連續14天曾觀察到itraconazole治療程度的差異性。16歲以上的病人約有50%會達到250 ng/mL以上的穩定態濃度，但16歲以下的病人則無人達到。假如病人對Itraconazole沒有反應，須考慮轉換其它治療方法。

【交互作用】

Itraconazole為一種具高度交互作用潛力的藥物。多種交互作用類別和相關的一般建議如下。此外，提供以下表格列出可能與 itraconazole作用的藥物範例，依藥物種類排列以供參考。列出之範例並非全面性，因此應參考任何與itraconazole併用的藥物仿單，以了解代謝途徑、交互作用途徑、潛在風險和併用時應採取的具體行動等相關資訊。

Itraconazole 主要是經由 CYP3A4 代謝。其他具相同代謝途徑或是會改變 CYP3A4 活性的物質皆可能影響 itraconazole 的藥物動力學。併用itraconazole和中度或強效CYP3A4誘導劑，可能使itraconazole和hydroxy-itraconazole的生體可用率減少至降低療效的程度。併用itraconazole和中度或強效CYP3A4抑制劑，可能使itraconazole的生體可用率增加，並可能造成itraconazole藥理作用增加或延長。

在胃酸度較低的患者中，會減少膠囊劑中itraconazole的吸收。降低胃酸度的藥物會減少itraconazole膠囊中itraconazole的吸收。為了抵銷這個影響，當合併給予會降低胃酸的藥物時，建議給予itraconazole膠囊與一個酸性飲料（例如非低糖飲料）。（詳見【特殊警告及注意事項】）

Itraconazole 及其主要代謝物 hydroxy-itraconazole 為強效 CYP3A4 抑制劑。Itraconazole 是藥物運輸蛋白P-glycoprotein和乳癌抗藥性蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）的一種抑制劑。Itraconazole會抑制經由CYP3A4所代謝的藥物代謝作用，也會抑制P-glycoprotein和/或BCRP的藥物運輸。當這些藥物與itraconazole併用時可能導致這些藥物和/或其活性代謝物的血中濃度增加。此血中濃度的增加可能會增加或延長這些藥物的療效及不良反應。對於有些藥物而言，與itraconazole併用可能導致這些藥物的血中濃度或活性部份降低。此現象可能造成藥物療效降低。

在停止itraconazole治療之後，依據劑量和治療時間，在7-14天內血中濃度會降低至偵測極限以下。對於肝硬化或使用CYP3A4抑制劑的患者，其血中濃度的降低較緩和。開始使用代謝會受itraconazole影響的藥物治療時應謹慎考量。

Midazolam (口服)	Midazolam (口服) C _{max} ↑ 至 ↑↑, AUC ↑↑ 至 ↑↑↑↑	禁用於 itraconazole 治療期間和治療之後的 2 週內。增加 midazolam 相關不良反應的風險，例如呼吸抑制、心搏停止、延長鎮靜和昏迷。
Pimozide	Pimozide C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	禁用於 itraconazole 治療期間和治療之後的 2 週內。增加 pimozide 相關不良反應的風險，例如心律不整，可能與 QT 延長和 TdP 有關。
Sertindole	Sertindole 濃度增加 (程度未知) ^{ab}	禁用於 itraconazole 治療期間和治療之後的 2 週內。增加 sertindole 相關不良反應的風險，例如 QT 延長和 TdP。
Triazolam	Triazolam C _{max} ↑ 至 ↑↑, AUC ↑↑ 至 ↑↑↑↑	禁用於 itraconazole 治療期間和治療之後的 2 週內。增加 triazolam 相關不良反應的風險，例如癲癇、呼吸抑制、血管性水腫、呼吸暫停和昏迷。
抗病毒藥物		
Asunaprevir (boosted) / Tenofovir disoproxil fumarate(TDF)	Asunaprevir C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a / Tenofovir 濃度增加 (程度未知) ^{ab}	謹慎使用，然而，有關採取的具體措施，請參閱抗病毒藥物仿單。
Boceprevir	Boceprevir C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a / Itraconazole 濃度增加 (程度未知) ^{ab}	謹慎使用，監測 itraconazole 和 / 或 boceprevir 相關的不良反應。可能需降低 itraconazole 劑量。有關採取的具體措施，請參閱 boceprevir 仿單。
Cobicistat	Cobicistat 濃度增加 (程度未知) ^{ab} / Itraconazole 濃度增加 (程度未知) ^{ab}	謹慎使用，監測 itraconazole 相關的不良反應，可能需要降低 itraconazole 劑量。
Daclatasvir / Vaniprevir	Daclatasvir C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a / Vaniprevir C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	謹慎使用，監測 daclatasvir/vaniprevir 的不良反應。可能需降低 daclatasvir/vaniprevir 劑量。
Darunavir (boosted) / Fosamprenavir (ritonavir-boosted) / Telaprevir	Ritonavir-boosted darunavir: itraconazole C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a / Ritonavir-boosted fosamprenavir: itraconazole C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a / Telaprevir: itraconazole C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	謹慎使用，監測 itraconazole 的不良反應，可能需降低 itraconazole 劑量。
Elvitegravir (boosted)	Itraconazole 濃度增加 (程度未知) ^{ab}	謹慎使用，監測 itraconazole 和 / 或 elvitegravir (ritonavirboosted) 相關的不良反應。可能需降低 itraconazole 劑量；有關採取的具體措施，請參閱 elvitegravir 仿單。
Efavirenz / Nevirapine	Efavirenz: itraconazole C _{max} ↓, AUC ↓ / Nevirapine: itraconazole C _{max} ↓, AUC ↓↓	不建議於 itraconazole 治療之前的 2 週內和治療期間使用。Itraconazole 的療效可能會降低。
Elbasvir / Grazoprevir	Elbasvir C _{max} (↔), AUC (↑) ^a / Grazoprevir C _{max} (↔), AUC (↑↑) ^a	謹慎使用，監測併用藥品相關的不良反應。有關採取的具體措施，請參閱 elbasvir/grazoprevir 仿單。

Table with columns for drug name, dosage/parameters, and clinical notes. Includes sections for beta-blockers, calcium channel blockers, cardiovascular drugs, contraceptives, diuretics, GI drugs, and immunosuppressants.

臨床試驗

Itraconazole的安全性是以107個開放性或雙盲臨床試驗中的8499位病患來評估。此8499位病患皆以Itraconazole治療，其中2104位病患是於雙盲試驗中被投予Itraconazole。

表1：在107個臨床試驗中，使用Itraconazole治療的病人所報告之發生率≥1%的不良反應

Table with 2 columns: System organ class (副作用) and Itraconazole % (N=8499). Rows include Headache, GI issues, Dizziness, and Abdominal pain.

表2顯示使用Itraconazole膠囊治療的病人所報告之發生率<1%的不良反應
表2：在107個臨床試驗中，使用Itraconazole治療的病人所報告之發生率<1%的不良反應

Table with 2 columns: System organ class (不良反應) and Itraconazole % (N=8499). Rows include Infections, Blood/Lymphatic system, Immune system, GI issues, Skin and subcutaneous, and General symptoms.

以下列出在Itraconazole內服液劑及靜脈注射液的臨床試驗中被通報的其他不良反應：排除“注射部位發炎反應”，因此不良反應是針對注射投予途徑。

- 血液及淋巴系統異常：嗜中性球減少、血小板減少
免疫系統異常：類過敏性反應
代謝及營養異常：高血糖、高血鉀、低血鉀、低血鎂
精神疾病異常：精神混亂
神經系統異常：周邊神經病變、暈眩、嗜睡
心臟系統異常：心衰竭、左心室衰竭、心悸過速
血管異常：高血壓、低血壓
呼吸、喉嚨及縱隔異常：肺水腫、發聲困難 (Dysphonia)、咳嗽
腸胃道異常：腸胃道異常
肝膽異常：肝衰竭、肝炎、黃疸
皮膚及皮下組織異常：紅疹、多汗症
肌肉骨頭與結締組織異常：肌痛、關節神經痛
腎臟及泌尿系統異常：腎功能不全、尿失禁
一般異常及使用部位狀況：全身性水腫、臉部水腫、胸痛、發燒、疼痛、疲倦、寒顫
檢驗數據：Alanine aminotransferase上升、Aspartate aminotransferase上升、Blood alkaline phosphatase上升、Blood lactate dehydrogenase上升、Blood urea上升、Gamma-glutamyltransferase上升、Hepatic enzyme上升、尿液分析異常用於孩童

Itraconazole膠囊的安全性是採用165個曾參與過14個臨床試驗(4個雙盲、安慰劑對照試驗；9個開放性試驗；及1個開放性接者雙盲試驗)。年齡1-17歲的孩童病患來評估。這些病患曾接受過至少1次劑量的Itraconazole膠囊來治療黴菌感染並提供安全性資料。從這些臨床試驗所彙整的安全性資料得知，在這些孩童患者身上常見的不良反應為頭痛(3.0%)、嘔吐(3.0%)、腹痛(2.4%)、腹瀉(2.4%)、肝功能異常(1.2%)、低血壓(1.2%)、噁心(1.2%)及蕁麻疹(1.2%)。整體來說，在孩童患者身上所發生的不良反應與在成人患者身上觀察到的相似，但在孩童患者的發生率較高。

上市後使用數據
表3為除了上述臨床試驗中發生不良反應外，所列出之上市後使用經驗。這些藥物不良反應係根據下列定義頻率：

Table with 2 columns: Frequency and Percentage. Rows include Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), and Very rare (< 1/10,000, including case reports).

表3中藥物不良反應的頻率反映出自主報告的通報率，而且不代表會較已知的Itraconazole臨床試驗或流行病學研究所得之發生率更為準確。

表3：依據自主通報率發生頻率的定義，列出下列Itraconazole上市後的藥物不良反應

Table with 2 columns: System organ class (極罕見) and Itraconazole % (極罕見). Rows include Blood/Lymphatic system, Immune system, Metabolic/Nutritional, Neurological, Eye, Ear/Nose/Throat, Cardiac, Respiratory/Thoracic, and GI issues.

↑ : < 100% (例如 < 2倍) ;
↑↑ : 100-400% (例如 +2倍至 < 5倍) ;
↑↑↑ : 400-900% (例如 +5倍至 < 10倍) ;
↑↑↑↑ : > 10倍 ;
平均減少 :
↓ : < 40% ;
↓↓ : 40-80% ;
↓↓↓ : > 80% ;
無影響 : -

關於上述影響 (中間欄) . 即使該影響是與前驅藥物 (prodrug) 之活性部份或活性代謝物 . 亦列舉原藥物名稱 .

關於標示箭頭與括號的藥物 . 是根據與ketoconazole或其他強效CYP3A4抑制劑和/或P-glycoprotein或BCRP抑制劑的交互作用機制及臨床藥物交互作用資訊 . 模型技術 . 個案通報和/或體外數據進行評估 . 關於其他列舉藥物 . 是根據與itraconazole的臨床藥物交互作用資訊進行評估 .

。無可用的藥物動力學參數 .

。關於藥物相關不良反應資訊 . 請參閱相對的仿單 .

兒童族群

交互作用的臨床試驗僅於成人 .

對蛋白質結合的影響

離體試驗顯示 itraconazole 與 imipramine、propranolol、diazepam、cimetidine、indomethacin、tolbutamide及sulfamethazine之間未有血漿蛋白質結合的交互作用 .

【懷孕及哺乳】

懷孕

懷孕期間不能使用Itraconazole . 除非是危及生命且對母親的潛在利益超過對胎兒的潛在傷害性(見【禁忌症】欄) .

Itraconazole在動物試驗曾顯示具有生殖毒性(見【臨床前數據】) .

懷孕期間使用Itraconazole的資料有限 . 在上市後使用經驗期間 . 曾有先天異常的病例報告 . 這些病例包括骨骼、生殖泌尿道、心血管、眼睛及染色體方面的畸形和多種畸形 . 尚未確定其與Itraconazole的因果關係為何 .

與未接受任何已知的致畸胎原之對照組相比較 . 在懷孕的第一個三月期使用Itraconazole的流行病學數據未顯示畸形的危險性會增加 . 這些使用Itraconazole的病人大多是短期用於治療陰道念珠菌病 . 在大鼠試驗中發現Itraconazole會穿過胎盤 .

育齡婦女

育齡婦女服用本藥時應避孕 . 有效之避孕方法應持續至Itraconazole治療結束後之經期 .

哺乳

僅有極少量之Itraconazole會分泌於人類的乳汁中 . 授乳婦女使用本藥時應衡量其利弊得失 . 病人若有疑慮 . 則不應哺乳 .

生殖能力

請參考臨床前資訊有關Itraconazole對動物生殖能力的相關資訊 .

【對駕駛及操作機械能力的影響】

目前並無針對駕駛及操作機械能力的影響所做之臨床試驗 . 在開車或操作機械時 . 應考慮在某些情況下出現一些副作用反應如頭昏眼花、視覺障礙和聽覺喪失(詳見副作用)的可能性 .

【不良反應/副作用】

本段為不良反應 . 不良反應是對目前可得之不良事件資料做綜合評估後被合理認為與使用Itraconazole有關的不良事件 . 無法由個別案例確立Itraconazole與不良事件之間的因果關係 . 除此之外 . 由於執行各臨床試驗條件差異甚大 . 一個藥物在臨床試驗中所觀察到的副作用發生率無法直接與試驗中的另一個藥物相比較 . 而且可能無法反映在臨床上所觀察到的發生率 .

Itraconazole最常見之副作用為胃腸方面 . 如消化不良、噁心、上腹疼痛與便秘 . 較少見之副作用包括頭痛、肝臟酵素之可逆性增加、經期不規則、眩暈與過敏反應(如搔癢、皮疹、蕁麻疹及血管性水腫) . Stevens-Johnson syndrome及周邊神經病變之病例報告亦曾報導過 . 但不確定是否由Itraconazole所引起 . 接受持續治療(大約一個月)的病人可能出現低血鉀、水腫、肝炎及毛髮掉落 . 而其中大部分患者皆有主要的潛在病理因素且同時接受多種藥物治療 .

在一單劑量靜脈投予之腎功能不全臨床試驗 . 輕度(試驗定義: CrCl 50-79 ml/min)、中度(試驗定義: CrCl 20-49 ml/min)及重度(試驗定義: CrCl < 20ml/min)腎功能不全病患與健康受試者的平均半衰期是相似的(腎功能不全病患與健康受試者的半衰期範圍為42-49小時與48小時) . 依據中度及重度腎功能不全病患的AUC . Itraconazole的總暴露量比正常受試者的減少約30%及40% .

目前無 itraconazole 長期使用在腎功能不全病患的資料 . 洗腎不會影響itraconazole與hydroxy-itraconazole的半衰期與廓清率 . (詳見【用法與用量】和【特殊警語及注意事項】) **兒童**

Itraconazole用於兒童病患的藥物動力學資料有限 . 因此本品不建議用於兒童 (除非潛在利益大於潛在風險) .

【臨床前數據】

曾於標準之非臨床安全性研究中測試Itraconazole .

小鼠、大鼠、天竺鼠及狗之Itraconazole急性毒性研究顯示其安全範圍甚廣(最大建議人體劑量mg/m²的8至38倍) . 大鼠及狗之亞(慢性)口服毒性研究顯示數個標的器官或組織: 腎上腺皮質、肝臟和單核吞噬細胞系統和脂肪代謝異常皆有黃瘤細胞出現在各種器官內 .

在大鼠投與高劑量40 及80 mg/kg/day (最大建議人體劑量mg/m²的2至4倍) . 腎上腺皮質之組織學研究顯示網狀區和束狀細胞有一種可逆性的細胞肥大腫脹 . 此現象有時與腎上腺皮質內的小球區變薄有關 . 在40 及160 mg/kg/day曾發現可逆性的肝臟變化 . 曾觀察到實質細胞及肝細胞的空泡形成的微小變化(後者顯示有細胞機能障礙) . 但未有可見之肝炎或肝細胞壞死 .

單核吞噬系統在組織學上變化的主要特徵為各種薄壁組織內的巨嗜細胞出現增生的蛋白質質 . 長期投與itraconazole於幼犬曾觀察到整體的骨礦物質密度降低 . 在劑量20mg/kg以下(最大建議人體劑量mg/m²的4倍)並無觀察到毒性 .

在三個大鼠的毒性研究中 . Itraconazole會誘發骨頭缺損 . 此種被誘發的缺損包括降低骨盤活性、大骨的緻密層區變薄及骨頭脆弱性增加 .

【致癌性及致突變性】

Itraconazole在劑量20 及 80 mg/kg以下 . 分別對大鼠或小鼠不是一個主要的致癌物質 . 然而 . itraconazole在劑量80 mg/kg (最大建議人體劑量mg/m²的4倍)對於雄性大鼠則有較高的軟組織肉瘤發生率 . 其肇因於結締組織之膽固醇濃度增加及膽固醇沉着症而引發的結締組織非贅瘤、慢性免疫反應增加 .

未顯示itraconazole有致遺傳突變的可能性 .

【生殖毒性】

曾發現高劑量itraconazole 40, 80 及 160 mg/kg (最大建議人體劑量mg/m²的1, 2及8倍)對大鼠及小鼠會引起與劑量有關的母體毒性、胚胎毒性及致畸胎性 . 對於大鼠的致畸胎性主要為骨骼缺損 . 對小鼠則為腦膨出及巨舌症 . 在大鼠中觀察到的骨骼功能異常可能肇因於母體毒性 . 在兔子投與劑量80 mg/kg以下(最大建議人體劑量mg/m²的9倍)並無發現致畸胎性 .

【生育力】

未有證據顯示Itraconazole治療對生育力有顯著的影響 .

【賦形劑】

Citric Acid、Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 6cps、Poloxamer 407、Micro-Talc、Sugar Spheres(30#~40#) .

【硬殼膠囊】

主成分: Gelatin . 賦形劑: Sodium Lauryl Sulfate、Purified Water、Brilliant Blue FCF、Erythrosine、Titanium Dioxide、Tartrazine .

【配伍禁忌】

未知 .

【包裝】

2~1000粒玻璃瓶裝、鋁箔盒裝 .

【貯存條件】

請存放於15至30°C乾燥處 . 置於孩童不可及之處 .

衛署藥製字第046283號

 永勝藥品工業股份有限公司
EVEREST Pharm. Industrial Co., Ltd.
嘉義頭橋工業區工業三路6-3號
諮詢電話: 05-2218686(代表號)