



Rifapentine 及其 25-desacetyl 代謝物會累積於人類單核細胞衍生的巨噬細胞內，依建議劑量口服藥物所達到的濃度對細胞內及細胞外結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)皆有殺菌作用。25-desacetyl rifapentine 為活性代謝物，其活性幾乎與 rifapentine 相當。體外試驗顯示，rifapentine 在抗生素培養基內短暫培養一段時間後會高度濃縮於細胞內。

**抗藥性**

對其他 rifamycins 有抗藥性的結核分枝桿菌有可能也會對 rifapentine 有抗藥性。對 rifamycin 類抗生素之抗藥性取決於一個位於 DNA 依賴型 RNA 聚合酶β次單位基因的單一步驟突變。然而，也不能排除從某些微生物(土壤菌絲屬 (Nocardia)及非結核分枝桿菌)所觀察到的 rifamycin 其他抗藥機轉。

**15.2 臨床療效/臨床試驗**

*TBTC-S26 第3期臨床試驗之摘要*

TBTC-S26 極紐性試驗是一項多中心、前瞻性、隨機、開放性試驗，試驗對象為超過 8000 名對結核菌素皮膚檢測(TST)有反應的高風險患者(意即，與活動性結核病患同為家人及與其有親密接觸者、最近[2 年內]所作的結核菌素皮膚檢測結果有轉變者、胸部 X-光攝影 [CXR] 顯示有纖維化病灶者、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染者，及幼童)且其潛伏結核感染需要治療以避免轉變成結核病(TB)。親密接觸的定義為與經由痰液培養確認之結核病(TB)感染者在一週內共處一室達 4 小時(含)以上者。這包括家庭式及非家庭式接觸。在團體中例如家庭、團體家屋或收容所，所有病患皆會被給予和團體中首名病患相同的治療方案(意即，群聚)。親密接觸者會依家庭式(群聚)進行隨機分配；其他親密接觸者則個別進行隨機分配。

本試驗的主要目的在評估，對結核菌素皮膚檢測(TST)有反應的高風險患者給予 rifapentine 和 isoniazid 併用治療，以直接觀察療法(directly-observed therapy (DOT)) 給藥，每週一次，共給藥 3 個月(3RPT/INH) 相對於患者自行服藥 isoniazid 9 個月(9INH) 在預防結核病上之療效。

除了主試驗外，另外還有兩個子試驗，其收納對象分別為患有潛伏結核感染且有惡化成活動性結核病的高風險兒童患者(2-17 歲)及 HIV 感染患者，這些患者有部份被納入主試驗中，待主試驗達到受試者收納入數後，則繼續收納其他患者進入這些次族群中。

表 3- 潛伏結核感染之試驗治療劑量與治療時程

3RP/INH (以直接觀察療法給藥)	9INH (病患自行服藥)
RPT劑量：病患體重>50 kg者為 900 mg，病患體重≤50 kg 者依體重增加劑量 (劑量範圍300- 750 mg)	INH劑量：2-11 歲：10-15 mg/kg (最高劑量為300 mg)；≥12歲：5 mg/kg (最高劑量為300 mg)
INH劑量：2-11 歲： 25 mg/kg (最高劑量為900 mg)；≥12歲：15 mg/kg (最高劑量為900 mg)	
3RP/INH 治療時程：每週一次共12週 (12 次劑量)	9INH治療時程：每日一次共9個月(270次劑量 )

主要療效指標為受試者納入試驗 33 個月後進展為活動性結核病的情形，成人(意即≥18 歲)是以痰液培養出結核分支桿菌(*M. tuberculosis*)作為確認，18 歲以下兒童則是經由細菌培養進行確認或由臨床判定結核病。

表 4 為主試驗的修正意向治療分析(MITT)，3RP/INH 治療組的 3986 名患者中有 7 名進展為結核病 (累積率 : 0.19%)，9INH 治療組則為 3745 名患者有 15 名進展為結核病 (累積率 : 0.43%)，差異為 0.24%。

3RP/INH 治療組的治療完成率為 82.1%，9INH 治療組為 69.0% (p<0.001)。因不良事件導致永久停藥的比例於 3RP/INH 治療組為 4.9%，9INH 治療組為 3.7% (p = 0.009)。

**表 4- 各治療組別的結核病患者人數及事件發生率：潛伏結合感染主試驗 (MITT 在 33 個月時所作的分析)**

試驗治療組別	人 數	結核病個 案	每 100 病患-年之 個案數	結核病累積 率(%)	結核病累積率之 差異(%)	95%信賴區間上界 * (%)
主試驗						
9INH	3745	15	0.16	0.43	-0.24	0.01
3RP/INH	3986	7	0.07	0.19		

9INH：INH每日給藥一次共9個月(270次劑量)療程；3RP/INH：RPT併用/INH每週給藥一次共3個月(12次劑量)療程。

\* 結核病累積率(%)差異之95%信賴區間。

結核病累積率之差異為 3RP/INH 治療組的比率減去 9INH 治療組的比率。

兩個治療組的抗藥性發生率低且類似。9INH 治療組中有 2 名患者對 INH 單一藥物具抗藥性。這兩名患者的 HIV 狀態未知。3RP/INH 治療組中有 1 名患者感染了對 RIF-及 PZA-抗藥，但對 INH-具感受性的牛結核桿菌(*M. bovis*)。這名患者同時也感染了 HIV，該名患者曾中斷治療且較晚完成治療。3RP/INH 治療組的另一名患者為對 PZA 單一藥物具抗藥性。

**兒童子試驗**

3RP/INH 治療組中 12-17 歲兒童的 RPT 劑量與成人劑量相同 (RPT 900 mg 每週一次共 12 次或若體重<50kg 則為 RPT 750 mg)。2-11 歲兒童合併使用 INH 治療之 RPT 劑量乃依納入試驗時的體重而定(表 3)，惟不得超過 900 mg。3RP/INH 治療組的 INH 劑量則是依年齡調整：≥12 歲兒童給予 15 mg/kg (四捨五入取最接近 50 mg 或 100 mg 之劑量；最高劑量為 900 mg)，2-11 歲兒童則給予 25 mg/kg (四捨五入取最接近 50 mg 或 100 mg 之劑量；最高劑量為 900 mg)。9INH 治療組的 INH 劑量：≥12 歲兒童為 5 mg/kg (四捨五入取最接近 50 mg 或 100 mg 之劑量；最高劑量為 300 mg)，2-11 歲兒童為 10-15 mg/kg (四捨五入取最接近 50 mg 或 100 mg 之劑量；最高劑量為 300 mg)。

大約有 67%兒童患者被納入潛伏結核感染主試驗之分析中。9INH 治療組有 3 名兒童進展為結核病(表 5)，包括 1 名兒童對 INH-單一藥物抗藥，3RP/INH 治療組無結核病之通報個案。修正意向治療族群的治療完成率為 3RP/INH 治療組兒童(88.1%)高於 9INH 治療組兒童(81.0%)且具統計上之意義(p=0.003)。

**表 5- 各治療組別的結核病患者人數及事件發生率：兒童子試驗 (MITT 在 33 個月時所作的分析)**

試驗治療組別	人數	結核病 個案	每 100 病患-年之 結核病個案數	結核病累積率 (%)	結核病累積率 之差異(%)	95%信賴區間上 界* (%)
兒童子試驗**						
9INH	436	3	0.27	0.78	-0.78	0.44
3RP/INH	472	0	0.00	0.0		

INH 每日給藥一次共 9 個月(270 次劑量)療程；3RP/INH：RPT 併用/INH 每週給藥一次共 3 個月(12 次劑量)療程。

\*結核病累積率(%)差異之 95%信賴區間。

\*\* 兒童子試驗中進展至結核病的所有 3 名兒童皆有參加主試驗且在主試驗中也被計入結核病個案之人數。

**HIV 子試驗**

HIV 子試驗之修正意向族群於納入試驗後 33 個月，3RP/INH 治療組的 206 名患者中有 2 名進展為結核病(累積率為 1.01%)，9INH 治療組的 193 名患者中有 6 名進展為結核病(累積率為 3.50%)，其差異為-2.49%，95%信賴區間上界為+0.60%。HIV 子試驗的結核病事件發生率要比主試驗(大多數為非 HIV 感染患者)來得高(見表 6)。感染 HIV 且疾病進展為結核病的 8 名患者中有 4 名(3RP/INH 治療組 2 名，包括 1 名感染 PZA-Rif-抗藥菌株；9INH 治療組 2 名)亦同時被納入主試驗且被計入主試驗的結果中。9INH 治療組有 1 名患者在延仲期時進展為多重抗藥性(RIF-INH-Streptomycin)結核病。治療完成率為 3RP/INH 治療組的 HIV 感染患者(88.8%)高於 9INH 治療組的 HIV 感染患者(63.7%)且具統計上之意義(p≤0.0001)。

**表 6- 各治療組別的結核病患者人數及事件發生率：HIV 子試驗 (MITT 在 33 個月時所作的分析)**

試驗治療組別	人數	結核病 個案	每 100 病患-年之 結核病個案數	結核病累積 率(%)	結核病累積率 之差異(%)	95%信賴區間 (CI)上界* (%)
HIV 子試驗**						
9INH	193	6	1.25	3.50	-2.49	0.60
3RP/INH	206	2	0.39	1.01		

INH 每日給藥一次共 9 個月(270 次劑量)療程；3RP/INH：RPT 併用/INH 每週給藥一次共 3 個月(12 次劑量)療程。

\*結核病累積率(%)差異之 95%信賴區間。

\*\* HIV 子試驗中 8 名經培養確認進展為結核病的患者有 4 名已參加主試驗且在主試驗中也被計入結核病個案之人數。

### 16. 藥物動力學

健康自願者口服 rifapentine 600 mg 每日一次或每 72 小時一次達 10 天(4 次劑量)，其平均最低濃度(C<sub>inrough</sub>) 低於定量值下限，這表示藥物無累積的情形，此外，rifapentine 單一劑量給藥後的濃度曲線下面積 AUC  (*n*=1)與重複給予 4 次劑量後的穩

定狀態濃度曲線下面積 AUC<sub>ss</sub>  (*n*=72)相當，這表示無明顯的自體誘導作用 (auto-induction effect)。

根據健康受試者口服 900 mg 單一劑量後的數據顯示，預期 Prifitin 每週給藥一次並不會造成 rifapentine 及 25-desacetyl rifapentine (活性代謝物)血漿濃度之累積。

健康自願者每72小時口服Prifitin 600 mg一次，第10天的rifapentine及25-desacetyl rifapentine藥物動力學參數如表7所述。

**表 7- 健康自願者的 rifapentine 及 25-desacetyl rifapentine 藥物動力學**

參數	Rifapentine	25-desacetyl Rifapentine
	平均值± 標準差(12 名)	
最高血中濃度 (C <sub>max</sub> ) (µg/mL)	15.05 ±4.62	6.26 ±2.06
濃度曲線下面積 (AUC <sub>(0-72h)</sub> ) (µg*h/mL)	319.54 ±91.52	215.88 ± 85.96
半衰期 (T <sub>1/2</sub> ) (h)	13.19 ±1.38	13.35 ± 2.67
達到最高血中濃度的時間(T <sub>max</sub> ) (h)	4.83 ± 1.80	11.25 ± 2.73
擬似清除率(CI/F) (L/h)	2.03 ± 0.60	--

Prifitin 900 mg併用isoniazid 900 mg單一劑量在進食狀態下口服後的rifapentine及25-desacetyl rifapentine 藥物學參數列於表8。

**表 8- 健康自願者在進食狀態下同時服用 Prifitin 和 Isoniazid 所得到的 rifapentine 及 25-desacetyl rifapentine 之藥物學參數平均値±標準差 (16 名)**

參數	Rifapentine	25-desacetyl Rifapentine
最高血中濃度 (C <sub>max</sub> ) (µg/mL)	25.8± 5.83	13.3 ± 4.83
濃度曲線下面積 (AUC) (µg*h/mL)	817 ± 128	601 ± 187
半衰期 (T <sub>1/2</sub> ) (h)	16.6 ± 5.02	17.5 ± 7.42
達到最高血中濃度的時間 (T <sub>max</sub> ) (h)*	8 (3-10)	24 (10-36)
擬似清除率(CI/F) (L/h)	1.13 ± 0.174	NA**

\*中位數 (最小值-最大值)

\*\*NA：不適用

**16.1 吸收**

Rifapentine的絕對生體可用率尚未確立。依據恆量試驗(mass balance study)，估計幾乎可以被完全吸收。

Rifapentine的生體可用率會受食物所影響。

當藥錠與食物併服時，rifapentine及其活性代謝物的生體可用率增加了40%-50%。生體可用率的增加不受食物組成 (包括含脂量)所影響。

Rifapentine應與食物併服以使rifapentine及25-desacetyl rifapentine的曝藥量極大化並減少個體間的差異。

相反地，食物的攝取會降低 isoniazid 的曝藥量(攝取低脂及高碳水化合物早餐會使 C<sub>max</sub>及 AUC 分別降低 46% 和 23%)。

**16.2 分布**

Rifapentine 和 25-desacetyl rifapentine 與健康自願者血漿蛋白的高度結合率分別為 97.7%及 93.2%。

健康自願者、無症狀之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染患者及肝功能不全患者的蛋白結合程度相當。

在進食狀態下口服 rifapentine，擬似分布體積為 32 L。

Rifapentine 在肺臟內的分布已針對健康受試者給予口服 rifapentine 單一劑量(600 mg)進行研究。Rifapentine 在血漿、肺上皮細胞視液及肺泡細胞中的最高濃度分別為 26.2-3.7 及 5.3 µg/mL。雖然所有時間點的 RPT 肺內濃度皆低於 RPT 血漿濃度，但 48 小時觀察期內的 RPT 及 25-DRPT 濃度仍高於最低抑菌濃度(MIC)。

**16.3 代謝**

Rifapentine 經由酯酶水解會形成具有微生物活性的單一代謝物 25-desacetyl rifapentine。

這個代謝物占了 rifapentine AUC 的 60-70%。

**16.4 排除**

<sup>14</sup>C-rifapentine 給藥後，大部分的劑量會從糞便(70%)排除，少數經由尿液排除(17%)。Rifapentine 口服後的血漿廓清率低，其值介於 1.5 -2 L/h 之間。Rifapentine 及 25-desacetyl rifapentine 的擬似排除為單相且其末端半衰期為 13-17 小時。

Rifapentine 的主要排除途徑為代謝，rifapentine 及其代謝物 25-desacetyl rifapentine 皆會經由膽汁排除至糞便。腎臟清除為 rifapentine 及其代謝物排除的次要途徑。

**16.5 藥物交互作用**

*Rifapentine 對其他藥物可能造成的影響*

- 細胞色素 P450 受質

Rifapentine 及其代謝物(25-desacetyl-rifapentine) 在體外試驗中為 CYP3A4 的強效誘導劑。人體試驗亦顯示 rifapentine 為 CYP3A4 的強效誘導劑：rifapentine 每日給藥一次(≥25 mg/kg)會降低 midazolam 的曝藥量達 90%，rifapentine 600 mg 每週 2 次會降低 indinavir (CYP3A4 的蛋白酶抑制劑受質)的曝藥量達 70%。尚無評估 CYP3A 受質與治療潛伏結核感染的 rifapentine 建議劑量(每週 900 mg)之交互作用的臨床資料。然而，rifapentine 在這個劑量下被預期是一個強效誘導劑。

在體外試驗中，rifapentine 為 CYP2C8 及 CYP2C9 的誘導劑且其代謝物(25-desacetyl-rifapentine)有可能為 CYP2C8 的抑制劑。RPT 與經由 CYP2C8/C9 代謝之藥物在體內發生交互作用的可能性，未曾作過臨床交互作用試驗評估，但有可能存在交互作用的風險。體內試驗的淨效應來自於對 CYP2C8 的誘導及抑制作用，這方面尚未作過評估，但預期誘導作用會有較大影響。體外試驗顯示，rifapentine 及其代謝物 (25-desacetyl-rifapentine)為 CYP2B6 的誘導劑且 rifapentine 為 CYP2B6 的抑制劑。Rifapentine 與 CYP2B6 受質之交互作用已在一項使用 efavirenz (一種非常敏感的 CYP2B6 受質)的臨床試驗中進行評估。Rifapentine 900 mg 單一劑量給藥及每週一次重複給藥，對 efavirenz 穩定狀態的曝藥量沒有影響或影響不大(≤15%)。

在體外試驗中，rifapentine 及其代謝物不是 CYP1A2 的誘導劑。

根據體外試驗數據，預期 rifapentine 及其代謝物在人體內對 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 和 CYP2E1 無抑制作用。

- 運輸蛋白(transporter)受質

在體外試驗中，rifapentine 已顯示會抑制多種運輸蛋白(P-糖蛋白(P-gp)、乳癌抗藥性蛋白(BCRP)及有機陰離子轉運多肽狀 1B1/B3 (OATP1B1/B3)、有機陽離子運輸蛋白 1 (OCT1))。然而，使用靜態機制方法進行評估後認為，因抑制 BCRP、OATP1B1/B3 而造成临床上明顯交互作用的風險很小。另外，已知 rifamycins 會經由活化 PXR 誘發某些運輸蛋白 (例如 P-gp、OATP1B1/OATP1B3)，故能平衡其抑制作用。關於 P-糖蛋白(P-gp)，已針對兩個 P-gp 受質 (raltegravir 及 tenofovir)在人體內之交互作用進行評估，其結果顯示影響有限。

然而，因為 digoxin (P-gp 受質)的治療指數狹窄，故當其與 rifapentin 併用時，digoxin 應進行適當監測並作劑量調整 (見章節 7)。

*其他藥物對 rifapentine 可能造成的影響*

Rifapentine 會經由酯酶代謝且其主要代謝物(25-desacetyl-rifapentine)不會被代謝。本品不會與 CYP450 誘導劑及抑制藥物 (例如，HIV 感染患者經常會併用 triazole 抗黴菌劑) 發生交互作用。同樣地，如要進入肝細胞必須要有高度被動擴散組成或良好的腸道通透性，因此預期不會與運輸蛋白抑制劑/誘導劑之間產生交互作用。

**16.6 特殊族群**

***性別***

根據健康年輕女性及年輕男性的藥物動力學資料，性別對於 rifapentine 或 25-desacetyl-rifapentine 沒有影響。

在群體藥物學模型中亦以性別作為共變數進行調查，並未發現性別與 rifapentine 藥物學的變化有關。

***年長患者***

老年人(≥ 65 years)口服單一劑量 600 mg 後的 rifapentine 及 25-desacetyl-rifapentine 平均曝藥量高於(rifapentine 的 AUC 增加了 41%，25-desacetyl-rifapentine 增加了 58%) 健康年輕的受試者(與歷史數據相比較)。然而，根據健康年長受試者及患有潛伏結核感染的年長患者之安全性結果，年長受試者無需調整劑量。

***兒童患者***

健康青少年的 rifapentine 及 25-desacetyl-rifapentine 藥物學與健康成人無異。

兒童(小於 12 歲)的廓清率和年齡之間有顯著關連：依體重調整後的廓清率會隨著年齡的下降而增加。

根據這項發現，潛伏結核感染的兒童依體重範圍所訂定的 rifapentine 給藥劑量(表 1)乃經由此族群的藥物學及安全性驗證而得。兒童(2-12 歲)依其體重給藥，如將 rifapentine 的平均劑量換算成 mg/kg，則會是 2 倍以上的成人劑量(23 mg/kg 相對於 11 mg/kg)，rifapentine 及 25-desacetyl-rifapentine 的曝藥量比成人高出 31%及 41%，成人的曝藥量與潛伏結核感染的成功治療有關。對於那些無法吞服整顆錠劑而服用磨碎錠劑的兒童，其曝藥量大約下降了 25%，但仍然高於成人的曝藥量。雖然兒童的曝藥量通常都會增加，但是較高的 Prifitin 劑量(以 mg/kg 計算)有良好的耐受性。

***肝功能不全***

輕度至重度肝功能不全患者口服 Prifitin 單一劑量 600 mg 後，rifapentine 及 25-desacetyl 代謝物在不同程度肝功能不全患者身上的藥物學類似。相較於健康受試者，肝功能不全患者的 rifapentine 及 25-desacetyl-rifapentine 曝藥量(AUC)分別增加了 19%-25% 及 77%-99%。

目前 Rifapentine 900mg 用於肝功能不全患者之臨床資料不足，因此原則上不建議使用。若經醫師評估利益大於風險，仍須審慎使用，在必要時給予且進行嚴密醫療監控。

***腎功能不全***

Rifapentine 的藥物學不曾對腎功能不全患者做過評估。然而，腎功能不全對藥物學影響的風險應該很小，因為只有 17%的劑量會從腎臟排除。腎功能不全對於 rifapentine 及 25-desacetyl 代謝物在體內分布及排除(disposition)的臨床意義尚不清楚

***無症狀的 HIV 感染患者***

Rifapentine 及 25-desacetyl 代謝物的藥物學在無症狀 HIV 感染受試者身上與健康受試者之間並無顯著差異。依照安全性及藥物學結果看來，無症狀 HIV 感染患者不須調整 Prifitin 之劑量。

**17. 非臨床安全性資料**

**17.1 致毒性**

以 NMRI 鼯鼠為對象，給予 rifapentine 口服劑量 5-20 及 80 mg/kg/d 以進行一項為期 2 年的致癌性研究。從組織學檢查中發現，所有接受治療的公鼠組別都有較高的肝細胞癌發生率且具統計意義，然而母鼠則無此現象。接受中劑量及高劑量的公鼠亦被發現，肝細胞內出現了與劑量相關的癌前嗜酸性病灶之變化。此外，使用高劑量的公鼠則出現與治療相關的肝小葉脂肪变性。

Rifapentine 會使鼯鼠的肝腫瘤數目及肝細胞病灶變化數目增加。整體來說，rifapentine 被假定是透過一個與人類無關的機轉導致鼯鼠出現肝腫瘤。

以 Wistar 大鼠為對象，給予 rifapentine 口服劑量 2.5、10 及 40 mg/kg/d 以進行一項為期 2 年的致癌性研究。腫瘤只侷限在鼻甲骨且皆為良性。因為腫瘤位置只出現在鼻腔且皆為良性，又因為大鼠的鼻甲骨有其特异性，因此一般認為 RPT 對鼻腺癌有較高(與對照組相比較)的誘發率為大鼠的特異反應。

**17.2 基因毒性**

對 rifapentine 及 25-DRPT 展開全面性的體外及體內基因毒性檢測。綜合所有數據-細菌或真核細胞的基因突變、染色體變異試驗或體內檢測-所得到的結論為 rifapentine 及其人體內代謝物 25-DRPT 皆無導致人體基因毒性之風險。

**17.3 致畸性**

大鼠在胚胎器官形成期間接受 rifapentine 口服劑量 40 mg/kg/day，再吸收率有增加的情形。幼鼠及胎兒的平均體重比對照組少了 20%。所觀察到的重大畸形主要包括唇顎裂及右主動脈弓。對外部、內臟及骨骼所做的檢查亦發現，輕微的異常或變異有增加的情形。

對於允許生育及撫養子代的母鼠給予劑量 40 mg/kg/day 會導致幼鼠數目稍微減少及幼鼠平均體重下降、死產數目增加及哺乳期間的死亡率上升。

給予懷孕母兔 10 及 40 mg/kg/day 劑量的 rifapentine，在懷孕期第 29 天，仔兔的數目及體重比對照組稍微減少 (減輕)。4 個胎兒出現重大畸形，其一為卵巢發育不全 (劑量為 10 mg/kg/day)、另一個為足內翻 (劑量為 20 mg/kg/day)，還有 2 個胎兒為缺鼻畸形、小眼症及臉部組織骨化不規則(劑量為 40 mg/kg/day)。

大鼠的產後發育會受到影響。20 mg/kg/day 劑量下，產後第 1 天及第 4 天的幼鼠體重皆明顯下降，但幼鼠體重在產後 21 天會回復正常。

若親代母鼠服用 20 mg/kg/day 之劑量，第一子代大鼠在進行交配後，出生幼鼠的數目會稍微減少、胚胎再吸收率會增加，以及著床前流失增加。在親代母鼠使用 20 mg/kg/day 劑量的情況下，第一子代的胎兒中出現了一個異常(雙側，後足內翻)。

雖然沒有特別針對乳汁分泌進行動物試驗，但根據動物的毒理學數據顯示，吸吮母乳的子代會受到化合物的相關影響(意即，幼仔的存活率及幼仔的體重)，哺乳的母體則無顯著影響 (見章節 9)。

**17.4 生育力受損**

雄性及雌性大鼠口服 rifapentine 劑量至 20 mg/kg/day (依體表面積換算，相當於人類劑量的三分之一)時，其生育力及繁殖表現並未受到影響。

**18. 不相容性/相容性**

本章節無資料

**19. 包裝**

PVC/Al/OPA 鋁箔盒裝。

**20. 儲存條件及架儲期**

儲存於 30°C 以下，架儲期為 3 年。

**21. 製備與處理**

本章節無資料

**製造廠**

Sanofi S.p.A
Via Vaicanello 4, 03012 Anagni (FR), Italy

**次級包裝廠 (委託貼標、置入仿單)**

台灣大華昌嘉股份有限公司
桃園市楊梅區瑞坪里梅鄉路二段 629 號

**藥商**

賽諾菲股份有限公司
台北市信義區松仁路 3 號 7 樓