

樂肺寧糖衣錠 150 毫克 /300 毫克

Rifinah 150/300 S.C Tablets

樂肺寧糖衣錠 150 毫克 衛署藥輸字第 021928 號

樂肺寧糖衣錠 300 毫克 衛署藥輸字第 021927 號

本藥須由醫師處方使用

【命名】

商品名稱：Rifinah

一般學名：Rifampicin (INN, IP, JP, BP), Rifampin (USP)

Isoniazid (BP, IP, JP, USP)

【活性分類】

抗細菌性。

【治療分類】

抗結核劑。

【給藥途徑】

口服。

【劑型】

Rifinah 150

每一糖衣錠含 Rifampicin 150 mg

Isoniazid 100 mg

Rifinah 300

每一糖衣錠含 Rifampicin 300mg

Isoniazid 150 mg

【賦形劑】

Rifinah 150: Sodium Lauryl Sulphate, Calcium Stearate, Sodium Carboxymethyl Cellulose, Cellulose Microcrystalline, Gelatin, Sucrose, Talc, Magnesium Carbonate, Titanium Dioxide, Kaolin, Erythrosine Aluminum Lake, Acacia (Gum Arabic), Povidone, Aerosil.(Silica Colloidal anhydrous).

Rifinah 300: Sodium Lauryl Sulphate, Calcium Stearate, Sodium Carboxymethyl Cellulose, Cellulose Microcrystalline, Gelatin, Sucrose, Talc, Magnesium Carbonate, Titanium Dioxide, Kaolin, Orange Yellow S Aluminum Lake, Acacia (Gum Arabic), Povidone, Aerosil.(Silica Colloidal anhydrous).

【適應症】

結核病

【用法用量】

病人體重少於 50 公斤時，每天一次服用 3 錠 Rifinah 150。病人體重 50 公斤或以上時，每天一次服用 2 錠 Rifinah 300。Rifinah 應於餐前至少 30 分鐘或餐後 2 小時服用。Rifinah 可以和其他的

抗結核劑併服。

【禁忌】

曾對 rifampicin、isoniazid 或任何成份過敏的患者禁用本藥。在黃疸存在的情況下，禁用 Rifinah。Rifinah 禁止 saquinavir/ritonavir 併用（見“交互作用”欄）。

【懷孕】

Rifinah 尚未針對孕婦做過良好的對照性研究，因此醫師對孕婦或可能懷孕者需加衡量利弊才可使用。

適用於 rifampicin：

高劑量的 rifampicin 對齧齒類動物有致畸性。

雖然有報告指出，rifampicin 會通過胎盤並進入臍帶血，但 rifampicin 單獨使用或和其他抗結核劑併用對人類胎兒所造成的影響則尚不清楚。

若 rifampicin 在懷孕最後數週服藥，可能引起母體及嬰兒的產後出血，此時可給予維生素 K 治療。

適用於 isoniazid：

雖然在哺乳類（小鼠、大鼠、兔子）的生殖研究中，並未發現與 isoniazid 相關的先天性異常，但曾有大鼠及兔子在懷孕期間口服 isoniazid 導致胎樣心音（an embryocardial effect）的報告。

適用於 Rifinah：

懷孕婦女或育齡期婦女只有在 Rifinah 對胎兒的潛在利益大於其風險時才能使用。

目前尚無 Rifinah 長期使用而使人類生育能力受損的資料。

【警語】

Rifinah 為二種藥物的複合劑，其每一種成分都可能與肝功能不良有關。

適用於 rifampicin：

肝功能不良的病人只有在必要時才能給予 rifampicin，同時應小心使用並予以嚴密監測。這些患者在治療前及治療期間每隔 2-4 週，應仔細監測其肝功能，尤其是麩丙胺轉移（ALT）及麩草胺轉移（AST）。如有肝細胞受損的徵兆，rifampicin 應予以停藥。有些病例在治療初期可能出現高膽紅素血症，這是因為 rifampicin 和膽紅素相互競爭從肝臟代謝所致。有一個獨立的報告指出，膽紅素及/或轉胺濃度中度上升並不能作為中斷治療的指標；而是應重複進行測試、觀察濃度變化的趨勢，並綜合考量患者的臨床狀況後再做決定。

因為間歇性治療（每週少於 2-3 次）可能引發包括過敏性反應（anaphylaxis）在內的免疫反應（見“不良反應”欄），因此病人應予以嚴密監視。由於這些反應有可能發生，因此病患應小心避免服藥中斷。

適用於 isoniazid：

目前患有慢性肝病或嚴重腎功能不全的患者，使用 isoniazid 時應小心監測。

嚴重及偶發的致死性肝炎可能與 isoniazid 治療有關，且可能在治療數個月之後才出現。引發肝炎的風險與年齡相關。因此病患應監測肝炎的前驅症狀，例如疲倦、虛弱、身體不適、厭食、噁心或嘔吐。若有這些症狀出現，或偵測到肝臟受損的徵兆，則 isoniazid 應立刻停藥，因為這些患者若繼續使用 isoniazid，可能會使肝臟受損的情況更為惡化。

【注意事項】

適用於 Rifinah：

成人患者接受 Rifinah 治療結核病時，應先測量肝臟酵素、膽紅素、血清肌酸酐、完全血球計數及血小板數目（或估計值）的基準值。除非已知或懷疑臨床上有複雜的狀況，否則兒童不需做基準值檢驗。

患者於治療期間應每個月至少檢視一次，並特別針對是否出現不良作用相關症狀加以詢問。有異常狀況的所有患者都應予以追蹤，必要時應進行實驗室檢查。

然而，年齡超過 35 歲的患者出現與 isoniazid 相關之肝炎的發生率較高，因此這個年齡層的患者應在基準點及治療期間至少每個月測量轉胺一次（見“警語”欄）。其他增加肝炎風險的相關因子包括每日飲酒、慢性肝病、靜脈注射藥物，及黑人或西班牙裔女性。

適用於 rifampicin：

Rifampicin 有誘導酵素的特性，因此可能會增加內生性基質的代謝，包括腎上腺荷爾蒙、甲狀腺荷爾蒙及維生素 D。有個案報告指出，使用 rifampicin 治療導致紫質症惡化乃肇因於 δ -胺基左旋果糖酸合成（delta amino levulinic acid synthetase）被誘發所致。

Rifampicin 可能會使尿液、汗液、痰及淚液的顏色變紅，此種情況應事先告訴患者。軟性隱形眼鏡可能被永久染色。

適用於 isoniazid：

老年人或營養不良的患者接受治療時應小心，這類患者接受 isoniazid 治療時，可能必須補充 pyridoxine（維生素 B6）。

老年人、營養不良、易出現神經病變（例如糖尿病）及青少年患者，建議併用 pyridoxine（B6）。

【交互作用】

- 食物交互作用

Isoniazid 的部份：

因為 isoniazid 有某種程度的單胺氧化（monoamine oxidase）抑制活性，因此可能會和含有酪胺（tyramine）的食物（乳酪、紅酒）產生交互作用。雙胺氧化（diamine oxidase）的活性可能

也會受到抑制，因而導致同時食用含有組織胺的食物（飛魚、鮪魚、其它熱帶魚類）時出現顯著的反應（例如頭痛、流汗、心悸、潮紅、低血壓）。接受 Rifinah 治療的患者應避免食用含有酪胺（tyramine）及組織胺的食物。

- 藥物交互作用

Rifampicin 及 isoniazid 的部份：

與細胞色素 P-450 酵素的交互作用：

已知 rifampicin 會誘發某些細胞色素 P-450 酵素，而 isoniazid 會抑制某些細胞色素 P-450 酵素。一般說來，rifampicin 和 isoniazid 相互競爭影響代謝路徑的效應，對於經由此代謝路徑進行生物轉化的藥物所造成的影響尚不清楚。因此，Rifinah 和經由細胞色素 P-450 代謝的藥物併用時應小心。為了維持血液中最適當的治療濃度，這些經由上述酵素代謝的藥物在 Rifinah 開始使用時或停藥後可能需要調整劑量。

Rifampicin 的部份：

- 酵素誘導作用：

rifampicin 可能造成經由細胞色素 P-450 酵素代謝的藥物血中濃度降低、療效減少，包含：抗癲癇藥（如 phenytoin）、抗心律不整藥物（如 disopyramide、mexiletine、quinidine、propafenone、tocainide）、抗雌性素（如 tamoxifen、toremifen）、抗精神病藥物（如 haloperidol）、口服抗凝血劑（如 warfarin）、抗黴菌劑（如 fluconazole、itraconazole、ketoconazole）、抗反轉錄病毒藥物（如 zidovudine、saquinavir、indinavir、efavirenz）、barbiturates、乙型阻斷劑（ β -blocker）、benzodiazepines（如 diazepam）、benzodiazepine 相關的藥物（如 zolpidem、zolpidem）、鈣離子阻斷劑（如 diltiazem、nifedipine、verapamil）、chloramphenicol、clarithromycin、皮質類固醇、強心配糖體製劑、clofibrate、全身性荷爾蒙類避孕藥、dapson、doxycycline、雌激素、fluoroquinolones、gestrinone、口服降血糖藥（sulfonylureas）、免疫抑制劑（如 tacrolimus、cyclosporine）、irinotecan、levothyroxine、losartan、麻醉性止痛劑、methadone、praziquantel、progestins、quinine、riluzole、選擇性 5-HT₃ 受體拮抗劑（如 ondasetron）、經由 CYP 3A4 代謝的 statins 類藥物、telithromycin、theophylline、thiazolidinediones（如 rosiglitazone）、三環抗憂鬱劑（如 amitriptyline、nortriptyline）。當這些藥物與 rifampicin 併用時，可能必須調整劑量。

使用全身性荷爾蒙類避孕藥的患者，在 rifampicin 治療期間應改採非荷爾蒙的避孕方式。

- 其他交互作用：

當 Rifinah 和 atovaquone 併用時，atovaquone 的血中濃度會下降，rifampicin 的血中濃度會上升。

Ketoconazole 和 rifampicin 併用時，兩種藥物的血中濃度都會降低。

Rifampicin 和 enalapril 併用時，enalaprilat (enalapril 的活性代謝物) 的血中濃度會下降。劑量必須依病人的臨床狀況加以調整。併用制酸劑可能會降低 rifampicin 的吸收。因此 rifampicin 的每日劑量應在制酸劑服藥前至少 1 小時給藥。

當 rifampicin 和 halothane 或 isoniazid 併用時，可能會增加肝毒性。Rifampicin 和 halothane 應避免併用。同時接受 rifampicin 及 isoniazid 治療的患者應嚴密監測其肝毒性。

Isoniazid 的部份：

有報告指出，isoniazid 會抑制下列藥物的代謝：carbamazepine、phenytoin。

其它交互作用：

對胺基水楊酸 (Para-aminosalicylic acid) 可能會和 isoniazid 競爭乙酰化酵素，因而導致 isoniazid 的血漿濃度及排除半衰期增加。

Rifinah 的部份：

當 Rifinah 和 saquinavir / ritonavir 併用時，可能會增加肝毒性。因此，Rifinah 禁止和 saquinavir / ritonavir 併用 (見“禁忌”欄)。

【實驗與診斷檢驗的干擾】

僅適用於 rifampicin：

Rifampicin 在治療濃度下會抑制血清葉酸及維生素B12的標準微生物檢測。因此應考慮使用其他的替代檢測方式。

血清膽紅素會暫時升高 (見“警語”欄)。Rifinah 可能會抑制膽囊顯影劑的膽汁排泄，這是因為兩者相互競爭由膽汁排泄之故。因此，這些檢查應在 rifampicin 早晨服藥前先行檢測。

接受 rifampicin 治療的患者使用 KIMS (溶液中微粒子的動力學交互作用 [Kinetic Interaction of Microparticles in Solution]) 方法 (例如 Abuscreen OnLine 鴉片類藥物檢測；羅氏診斷系統) 進行檢查時，對鴉片類藥物 (opiates) 可能會出現交叉反應並使尿液篩檢呈現偽陽性反應。此時應以確認試驗 (例如氣相層析法/質譜儀) 來區分 rifampicin 及鴉片類藥物。

【授乳】

已知 rifampicin 及 isoniazid 會進入母體乳汁。因此，哺乳的母親只有在 Rifinah 對嬰兒的潛在利益大於其風險時才能使用。

【不良反應】

適用於 rifampicin：

感染與侵擾

使用 rifampicin 治療曾出現偽膜性結腸炎的報告。

血液與淋巴系統失調

可能出現伴隨或不伴隨紫斑症的血小板減少症，這通常與間歇性

治療有關，若在紫斑症出現後儘速停藥則該現象為可逆。Rifampicin 在紫斑症出現後如繼續給藥或重新給藥，曾有腦出血及死亡的報告。亦曾出現罕見的瀰漫性血管內凝血。少數接受 rifampicin 治療的患者曾出現嗜伊紅性白血球增多症及白血球減少症。顆粒性白血球缺乏症則非常罕見。

內分泌失調

曾有患者出現腎上腺功能受損而導致腎上腺功能不全的罕見報告。

精神疾患

曾有罕見的精神病報告。

胃腸道不適

胃腸道的反應如厭食、噁心、嘔吐、腹部不適及腹瀉。

肝臟疾患

使用 rifampicin 治療可能導致肝炎，因此應監測肝功能 (見“注意事項”欄)。

皮膚及皮下組織不適

皮膚反應通常為輕微且局限性的非過敏反應。典型反應為潮紅及伴隨或不伴隨皮疹的搔癢。蕁麻疹及較嚴重的過敏性皮膚反應亦曾發生，但並不常見。類天 瘡反應、多形性紅斑包括 Stevens-Johnson 症狀群、毒性表皮壞死溶解症及血管炎也有罕見的報告。

肌肉骨骼及結締組織不適

少數接受 rifampicin 治療的患者曾出現肌無力及肌病。

生殖系統及乳房不適

長期接受含有 rifampicin 之抗結核劑治療的女性病患，偶有月經不順的現象發生。

全身性不適及給藥部位的情況

少數接受 rifampicin 治療的患者曾出現水腫。

這些反應通常與間歇性投藥有關，且大多為免疫反應，包括：“流行性感冒症候群”，如發燒、寒顫、頭痛、暈眩及骨頭疼痛；呼吸急促及哮喘；血壓降低及休克；過敏性反應；急性溶血性貧血；急性腎衰竭，這通常為急性腎小管壞死或急性間質腎炎所引起。

適用於 isoniazid：

血液及淋巴系統失調

嗜伊紅性白血球增多症、顆粒性白血球缺乏症、血小板減少症、貧血。

免疫系統失調

過敏性反應。

代謝及營養失調

糙皮病。

神經系統失調

多發性神經炎，其表現方式為感覺異常、肌無力、肌腱反射消失等。“乙酰化能力緩慢者”（slow acetylators）的發生率較高。其他神經毒性反應（在傳統給藥劑量下較不常見）為痙攣（見“過量”欄）、中毒性腦病、視神經炎及萎縮症、記憶力受損、及中毒性精神病。

胃腸道不適

胰臟炎、噁心、嘔吐、上腹部不適。

肝膽失調

嚴重且有時會致死的肝炎。

皮膚及皮下組織不適

皮疹、瘡癤、Stevens-Johnson 症候群、剝落性皮膚炎、天 瘡。

肌肉骨骼及結締組織不適

全身性紅斑狼瘡的類似症候群。

全身性不適及給藥部位的情況

發燒。

【過量】

Rifampicin和isoniazid兩者併用的藥物過量資料有限。

- 症狀及徵兆：

適用於 rifampicin：

在急性服藥後，短時間內有可能出現噁心、嘔吐、腹痛、搔癢、頭痛及嗜睡感增加；當有嚴重肝病時，可能會導致昏迷。肝臟酵素及/或膽紅素值會暫時上升。皮膚、尿液、汗液、唾液、眼淚及糞便的顏色可能呈現棕紅色或橘色，變色的強度與服藥的劑量成正比。兒童患者曾有臉部或眼眶周圍水腫的報告。低血壓、竇性心搏過速、心室心律不整、癱瘓及心搏停止都曾發生在某些死亡個案身上。

最低急性致死劑量或中毒劑量尚未建立。然而，rifampicin的成人非致死性急性藥物過量之劑量範圍介於9-12公克。成人的急性致死性藥物過量之劑量範圍則介於14-60公克。死亡及未致死的個案都有飲酒或酗酒史的情況。年齡介於1-4歲的兒童，使用100 mg/kg的劑量1-2次就曾出現過非致死性的藥物過量。

適用於 isoniazid：

Isoniazid藥物過量的症狀及徵兆會在服藥後的30分鐘至3小時內出現。噁心、嘔吐、暈眩、口齒不清、視覺模糊，及視幻覺（包括明亮的顏色及奇怪的圖像）皆為藥物過量的早期表徵。明顯的藥物過量症狀包括，呼吸窘迫及中樞神經系統受到抑制、從恍惚狀態快速進入深度昏迷，另外還可能伴隨嚴重的頑固性癲癇發作。實驗室檢驗的典型證據包括嚴重的代謝性酸中毒、酮尿及高血糖。

- 處理：

適用於 Rifinah：

當Rifinah服藥過量時應儘速予以洗胃。在排空胃部的內容物後，接著將活性碳漿灌注至胃部，以吸附胃腸道內的任何殘餘藥物。如有嚴重的噁心及嘔吐，可使用止吐劑治療。

應給予患者廣泛性的支持性療法，包括保持呼吸道通暢並依患者的個別症狀加以治療。

僅適用於 isoniazid：

若懷疑有急性藥物過量，即使病人沒有症狀，應考慮給予pyridoxine（維生素B6）靜脈注射。如病患出現癲癇，使用pyridoxine（維生素B6）無法獲得控制，則應給予抗癲癇藥物。Sodium bicarbonate可用於控制代謝性酸中毒。對於難以處理的個案可使用血液透析；若無法進行血液透析，可使用腹膜透析並強迫排尿。

【藥物藥效學】

- 作用模式/ 藥物藥效學特性

適用於 Rifampicin/Isoniazid:

Rifampicin 和 isoniazid 均為有效的殺菌性抗結核劑。Rifampicin 和 isoniazid 對生長快速的細胞外菌株特別有效，而且對細胞內菌株也具有殺菌作用。

Rifampicin 能抑制感受性細胞內的 DNA 依賴性 RNA 聚合酶。明確的說，也就是 rifampicin 會與細菌的 RNA 聚合酶作用，但不會抑制哺乳動物的酵素。Rifampicin 只和其他 rifampicin 類藥物之間具有交叉抗藥性。Rifampicin 對於緩慢和間歇性生長的結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)具有活性。

Isoniazid 能殺死生長中的結核桿菌。

【藥物動力學】

適用於 Rifinah：

健康受試者的藥物動力學研究顯示，不論Rifinah內的兩種成分是以個別劑型同時給藥，或是以Rifinah的形式給藥，其生體可用率相當。

適用於 rifampicin：

Rifampicin 會很快地從胃腸道吸收。健康成人與兒童的最高血中濃度因人而異。在空腹的情況下每公斤體重口服 10 mg/的劑量，於 2~4 小時內即可達到 10 µg/ml 的最高血中濃度。Rifampicin 與食物併服會降低其吸收。健康受試者服用 rifampicin 600 mg，其血清的生理半衰期平均約為 3 小時，若服用 900 mg 則增長為 5.1 小時。如為重覆給藥，半衰期會縮短，平均約為在 2~3 小時。腎衰竭病人的服藥劑量達 600 mg/day 時，其半衰期並無差異，因此不需調整劑量。

Rifampicin 在吸收後會很快地排除於膽汁，並進入腸肝循環。在這個過程中，rifampicin 會進一步被去乙酰化 (deacetylation)，因此大約在 6 小時內，膽汁內的所有藥物幾乎都是以此種形式存

在。這種代謝物仍具有抗菌活性。去乙酰化會降低腸道的再吸收並有利於排泄。大約 30% 的劑量會經由尿液排除，其中約半數是以原型排泄。

Rifampicin 會廣泛分布於全身。Rifampicin 在許多器官和體液中（包括腦脊髓液）都可達到有效濃度。Rifampicin 約有 80% 會與蛋白質鍵結。大多數未鍵結的藥物沒有被離子化，因此可以自由地擴散於組織中。

適用於 isoniazid：

Isoniazid 在口服後 1~2 小時會達到最高血中濃度，之後於 6 小時內，濃度會下降至 50% 或以下。Isoniazid 和食物併用會降低其吸收。Isoniazid 很容易擴散至全身的體液（腦脊髓液、胸膜液和腹水）、組織、器官和排泄物（唾液、痰和糞便）。Isoniazid 也會通過胎盤屏障並進入乳汁，其濃度和血漿濃度相當。Isoniazid 約有 50~70% 的劑量會在 24 小時內經由尿液排泄。

Isoniazid 主要經由乙酰化(acetylation)及去氫化(dehydrazination)作用代謝。乙酰化的速率是由基因來決定。大約 50% 的黑人和歐洲人是屬於”緩慢去活化者 (slow inactivators)” ，而大多數的亞洲人則為”快速去活化者 (rapid inactivators)” 。

【非臨床安全性資料】

- 致癌性

適用於 rifampicin：

尚無人類長期使用的致癌性資料。曾有某些個案出現肺腫瘤加速生長的報告，但其與藥物之間的因果關係尚未建立。當給予雌性小鼠（一種已知特別容易自發性生成肝癌的品種）rifampicin 人類平均日劑量之 2-10 倍的劑量，給藥 60 週後再追蹤觀察 46 週，結果發現其肝癌的發生率會提高。相同品種的雄性小鼠、不同品種的小鼠，或大鼠，在相同的實驗條件下皆未發現致癌性的證據。

有報告指出，rifampicin 對兔子、小鼠、大鼠、天竺鼠、體外的人類淋巴球及人體都具有免疫抑制作用。

Rifampicin 在體外試驗中顯示其具有抗腫瘤活性。

適用於 isoniazid：

有報告指出，isoniazid 會誘發某些品種的小鼠產生肺腫瘤。

- 突變性

適用於 Rifinah：

尚無人類長期使用 Rifinah 的突變性資料。沒有證據顯示 rifampicin 會導致細菌、果蠅或小鼠突變。全血細胞加入 rifampicin 一起培養時，染色單體斷裂的情況會增加。接受 rifampicin、isoniazid 和 pyrazinamide 合併治療，及 streptomycin、rifampicin、isoniazid 和 pyrazinamide 合併治療的患者，其淋巴球在體外試驗中出現染色體突變的機率會增加。

【包裝】

Rifinah 150： 6~1000 錠瓶裝、鋁箔盒裝。

Rifinah 300： 4~1000 錠瓶裝、鋁箔盒裝。

製造廠：Sanofi-Aventis S.p.A.

廠址：Localita Valcanello 03012 Anagni (FR), Italy.

藥商：賽諾菲股份有限公司

地址：台北市復興北路 337 號 12,13,14 樓

CCDS v1, 2014