

樂肺寧糖衣錠 300 毫克

RIFINAH 300 S.C.TABLETS

衛署藥輸字 第 021927 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-06-16

1 性狀

1.1 有效成分及含量

商品名稱：Rifinah

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

Isoniazid (BP, IP, JP, USP)

Rifinah 150

每一糖衣錠含 Rifampicin 150 mg

Isoniazid 100 mg

Rifinah 300

每一糖衣錠含 Rifampicin 300 mg

Isoniazid 150 mg

1.2 賦形劑

Rifinah 150: Magnesium stearate, 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: Magnesium stearate, 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).

1.3 劑型

糖衣錠。

1.4 藥品外觀

Rifinah 150：粉紫色圓形凸錠。

Rifinah 300：橘色橢圓形凸錠。

2 適應症

結核病。

3 用法及用量

3.1 用法用量

【給藥途徑】

口服。

【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。

3.3 特殊族群用法用量

兒童

Rifinah的rifampicin/isoniazid成分比例固定，無法依複方中單一成分的劑量推算適合兒童的給藥劑量。因此，不建議使用Rifinah於兒童病人。

4 禁忌

曾對rifampicin、isoniazid或任何成分過敏的病人禁用本藥。在黃疸存在的情況下，禁用Rifinah。Rifinah禁止與saquinavir/ritonavir併用（見“7交互作用”欄）。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

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。這些病人在治療前及治療期間每隔2-4週，應仔細監測其肝功能，尤其是麩丙胺轉移酶(ALT)及麩草胺轉移酶(AST)。如有肝細胞受損的徵兆，rifampicin應予以停用。

輕微至嚴重的膽汁淤積症曾被報告於rifampicin治療病人。病人應被告知若有如搔癢，虛弱，食慾喪失，噁心，嘔吐，腹痛，眼睛或皮膚發黃或深色尿液需立即聯絡他們的醫師。若確認為膽汁淤積症，Rifinah應被停用。

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/或轉胺酶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，並綜合考量病人的臨床狀況後再做決定。

接受rifampicin治療的病人在治療開始後數天至數個月，曾有個案被通報出現藥物誘發的肝損傷，包括致死個案（尤其是當與其他抗結核藥物併用時）。其徵兆及症狀包括血清肝臟酵素濃度上升、膽汁鬱積性黃疸、肝炎、肝毒性、肝細胞損傷，以及混合性肝損傷。大多數病人在rifampicin停藥後都能復原；然而，也可能惡化至急性肝衰竭而需要接受肝臟移植。

Rifampicin-誘發肝損傷的機轉尚不清楚，但資料顯示其為免疫過敏機轉或代謝產物的直接毒性所致。應告知病人，當出現可能為肝損傷的症狀時，應與醫師聯絡。這些病人應停用rifampicin並評估肝功能。肝損傷的病人不可再次給予rifampicin。

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“8.1臨床重要副作用/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，因此病人應小心避免服藥中斷。

嚴重水皰性反應：

rifampicin已報導了嚴重的水皰性皮膚反應如史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)和急性廣泛性發疹性膿皰症(AGEP)。如果出現AGEP、SJS或TEN的症狀或病徵，需立即停用rifampicin治療。Rifampicin是藥物代謝酶和轉運蛋白的特徵性和有效誘導劑，因此可能會降低或增加併用藥物暴露、安全性和療效（見7交互作用部分）。因此，建議病人不要在沒有醫療建議的情況下服用任何其他藥物。

適用於isoniazid：

目前患有慢性肝病或嚴重腎功能不全的病人，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。因此病人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，因為這些病人若繼續使用isoniazid，可能會使肝臟受損的情況更為惡化。使用isoniazid報告了嚴重的皮膚反應，包括史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)和毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)，其中一些具有致命的結果（見“8.1臨床重要副作用/不良反應”）。應告知病人症狀和病徵，並密切監測皮膚反應。如果出現SJS或TEN的症狀或病徵（例如皮疹常併有水泡或粘膜病變），應建議病人立即諮詢醫生。從症狀和病徵來看，如果病因不能被確認，應該永久停用isoniazid。

適用於 rifampicin 及 isoniazid 單獨或併用

使用Rifinah 曾有發生血栓性微血管病變 (TMA) 的個案報告，包括致死個案，其表徵為血栓性血小板低下紫斑症 (TTP) 或溶血性尿毒症候群 (HUS)。若接受Rifinah治療的病人出現與TMA相關的實驗檢測或臨床結果，則應停用Rifinah並進行完整的TMA評估，包括血小板計數、腎功能、血清乳酸脫氫酶 (LDH) 及裂紅細胞（紅血球碎片）的血液抹片。應完成ADAMTS13活性及抗-ADAMTS13-抗體確認。若抗-ADAMTS13-抗體增加且ADAMTS13活性下降，則Rifinah不得重新給藥且病人應接受相關治療（可考慮血漿置換術）。

適用於Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide 單獨或併用：

在抗結核治療的過程中，觀察到嚴重的、系統性過敏反應，包括致命的病例，如藥物反應與嗜伊紅性白血球增多症和全身症狀症候群(DRESS)（見“8.1臨床重要副作用/不良反應”）。

重要的是要注意，即使皮疹不明顯，過敏症狀的早期表現，如發熱、淋巴結病或實驗室檢測值異常（包括嗜伊紅性白血球增多症、肝臟異常）也可能存在。如果出現這種症狀或病徵，應建議病人立即諮詢醫生。

從症狀和病徵來看，如果病因不能被確認，應停止使用Rifinah。

適用於Rifinah：

成人病人接受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。

病人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。有異常狀況的所有病人都應予以追蹤，必要時應進行實驗室檢查。

然而，年齡超過35歲的病人出現與isoniazid相關之肝炎的發生率較高，因此這個年齡層的病人應在基準點及治療期間至少每個月測量轉胺酶一次（見“5.1警語/注意事項”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。

藥物逆向反應(Paradoxical drug reaction)

在用 Rifinah 治療結核病獲得初步改善後，症狀可能會再次惡化。發生藥物逆向反應的病人，會在現有結核病病灶檢測到臨床上或放射學上的惡化，或是檢測出新的病灶。此類反應會在開始結核病治療的最初幾週或幾個月內被觀察到。

發生逆向反應的原因尚不清楚，但原因可能是過度的免疫反應所引發。如果懷疑發生藥物逆向反應，應開始症狀治療以抑制過度的免疫反應。此外，建議繼續原計劃的結核病合併療法。

應囑咐病人若症狀惡化須立即就醫。症狀通常是受影響的組織的特有症狀，可能的一般症狀包括咳嗽、發燒、疲倦、呼吸困難、頭痛、食慾不振、體重減輕或虛弱（見“8.1臨床重要副作用/不良反應”）。

適用於rifampicin：

Rifampicin有誘導酵素的特性，因此可能會增加內生性受質的代謝，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酶(delta amino levulinic acid synthetase)被誘發所致。

Rifampicin可能會使牙齒、尿液、汗液、痰及淚液的顏色變色（黃色、橙色、紅色、棕色），此種情況應事先告訴病人。軟性隱形眼鏡可能被永久染色。

Rifampicin可能造成Vitamin K 依賴性凝血障礙與嚴重出血（如“8.1臨床重要副作用/不良反應”欄）。

對於有異常出血的風險的病人，建議監控凝血障礙的發生。應考慮適時補充Vitamin K（Vitamin K缺乏，低凝血酶原血症時）。

接受rifampicin 治療結核病的病人曾有出現間質性肺病(ILD)或肺炎(pneumonitis)的報告。

ILD/肺炎為潛在的致死性疾病。所有出現肺部症狀急性發作及/或不明原因惡化（伴隨乾咳的呼吸困難）及發燒的病人，應仔細評估以進行ILD/肺炎的診斷確認。若確診ILD/肺炎且有嚴重表徵（呼吸衰竭及急性呼吸窘迫症候群），rifampicin應永久停藥且在必要時給予適當治療。

適用於isoniazid：

老年人、營養不良的病人、易患神經病變的病人（例如糖尿病病人）或青少年，在接受isoniazid治療時應小心，建議於治療時可補充pyridoxine（維生素B6）。

5.4 實驗室檢測

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“5.1 警語/注意事項”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治療的病人使用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。

6 特殊族群注意事項

6.1 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。

6.2 哺乳

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

6.4 小兒

見3.3特殊族群用法用量。

7 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酶(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。雙胺氧化酶(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治療的病人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：

- 藥物交互作用：

當rifampicin和halothane或isoniazid併用時，可能會增加肝毒性。應該避免同時使用rifampicin和halothane。同時接受rifampicin和isoniazid的病人應密切監測肝毒性。應避免同時使用rifampicin和其他可能引起vitamin K依賴性凝血障礙之抗生素，如Cefazolin或其它帶有N-methyl-thiotetrazole側鏈之頭孢菌素因為可能導致嚴重的凝血功能失調，可能進而致死(尤其是高劑量)。

- Rifampicin對其他藥品的影響

藥物代謝酶和轉運蛋白的誘導：

Rifinah是藥物代謝酶和轉運蛋白的特徵性和有效誘導劑。報導指出受Rifinah影響的酵素和轉運蛋白包括細胞色素P450 (CYP)1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19和3A4，UDP-葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)，磺基轉移酶，羧酸酯酶和轉運蛋白，包括P-糖蛋白(P-gp)和多重藥物耐藥性相關蛋白2 (MRP2)。大多數藥物是一種或多種這些酵素或轉運蛋白代謝路徑的受質，並且這些途徑可能由Rifinah同時誘導。因此，Rifinah可能會加速新陳代謝並減少某些共同服用藥物的活性或增加共同服用的前驅藥物的活性（需要經代謝活化的情況），並有可能使許多藥物和許多藥物類別的臨床重要藥物交互作用持續存在（表1）。為了保持最佳的治療血中濃度，在開始或停止同時服用Rifinah時可能需要調整藥物的劑量。

下表例舉rifampicin對藥物代謝酵素與轉運基質藥物之誘導作用。

表1 Rifampicin併用對藥物或藥物類別的影響

藥物或藥物分類	作用	臨床評論
抗反轉錄病毒藥物（如zidovudine、saquinavir、indinavir）	↓抗反轉錄病毒藥物暴露量	通過誘導zidovudine葡萄糖醛酸化和胺化代謝途徑，每日rifampicin 600mg減少zidovudine暴露(AUC) 47%。 最有可能通過誘導CYP3A4和可能的P-gp途徑，每天rifampicin 600mg減少saquinavir暴露量。

navir、efavirenz)		00mg在健康志願者中減少saquinavir暴露(AUC) 70%，而HIV感染病人則減少47%。 每日Rifampicin 600mg主要通過誘導CYP2B6媒介的efavirenz 8-hydroxylation途徑將efavirenz暴露(AUC)降低60% (見”4禁忌”)
C型肝炎抗病毒藥物 (如daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir)	↓C型肝炎 抗病毒藥物暴露量	C型肝炎抗病毒藥物被易受多劑量rifampicin誘導的多種藥物代謝酶和轉運蛋白所清除。 與對照受試者相比，每日rifampicin 600mg使daclatasvir的暴露(AUC)減少79%，simeprevir減少48%，sofosbuvir減少77%和telaprevir減少92%。 C型肝炎抗病毒藥物應避免與rifampicin同時使用。
全身性荷爾蒙類避孕藥包括estrogens and progestins	↓避孕藥 暴露量	Rifampicin治療減少了口服避孕藥的全身暴露量。 建議使用系統性荷爾蒙類避孕藥的病人在rifampicin治療期間改用非荷爾蒙類避孕方法。
Enalapril	↓Enalapril 活性代謝 物暴露量	如果應該依病人的臨床表徵調整劑量。
抗癲癇藥 (如phenytoin)	↓phenytoin 暴露量	phenytoin主要由CYP2C9 / 2C19代謝。 每日Rifampicin 450mg使phenytoin清除率增加一倍，並使半衰期縮短約50%。
抗心律不整藥物 (如disopyramide、mexiletine、quinidine、propafenone、tocainide)	↓抗心律 不整藥物 暴露量	每日Rifampicin 600 mg減少mexiltine的暴露(AUC) 41%，quinidine約80%，propafenone降低87%，tocainide降低25%。
抗雌性素 (如tamoxifen、toremifen)	↓tamoxifen、 toremifen 暴露量	tamoxifen、toremifen是CYP3A4的主要受質。 每日Rifampicin 600 mg使tamoxifen的全身暴露(AUC)降低86%，toremifen降低87%。
抗精神病藥物 (如haloperidol)	↓haloperidol 暴露量	Rifampicin併用於接受haloperidol的思覺失調症病人可降低haloperidol最低血中濃度達70%。
口服抗凝血劑 (如warfarin)	↓warfarin 暴露量	S-warfarin是CYP2C9的臨床指標受質。 每日Rifampicin 600mg將S-warfarin的暴露量(AUC)降低74%。
抗黴菌劑 (如fluconazole、itraconazole)	↓抗黴菌 劑暴露量	每日Rifampicin 600mg使fluconazole暴露(AUC)降低約23%，itraconazole降低88%，ketoconazole降低約80%。

e、ketoconazole)		同時使用ketoconazole和Rifinah已導致兩種藥物的血清濃度降低。
barbiturates	↓barbiturates暴露量	Rifampicin已顯示在健康志願者和病人中將hexobarbital代謝清除率提高2至3倍，並顯著降低hexobarbital半衰期。
乙型阻斷劑 (β-blocker)	↓乙型阻斷劑 (β-blocker) 暴露量	每日Rifampicin 600mg使metoprolol的暴露量(AUC)降低33%，propranolol的清除率增加169%。
Benzodiazepines (如diazepam)	↓diazepam暴露量	每日Rifampicin 600mg和1200 mg分別使diazepam清除率增加60%和98%。
Benzodiazepine相關的藥物 (如zolpidone、zolpidem)	↓zolpidone、zolpidem暴露量	每日Rifampicin 600 mg使zolpidone的暴露(AUC)降低82%，zolpidem降低73%。
鈣離子阻斷劑 (如diltiazem、nifedipine、verapamil)	↓鈣離子阻斷劑暴露量	鈣離子通道阻斷劑主要是CYP3A4的受質。 Rifampicin 1200 mg作為單一口服劑量8小時給藥，單次口服nifedipine 10 mg後，nifedipine暴露量(AUC)降低64%。 每日Rifampicin 600毫克使verapamil的暴露(AUC)降低93%。
chloramphenicol	↓chloramphenicol暴露量	在同時使用靜脈注射chloramphenicol和Rifampicin治療的兩名兒童中，一名病人chloramphenicol血清濃度峰值降低了85.5%，另一名病人降低了63.8%。
Clarithromycin	↓clarithromycin暴露量	每日Rifampicin 600mg顯著降低clarithromycin的血漿濃度並增加clarithromycin代謝物濃度。
皮質類固醇	↓皮質類固醇暴露量	許多病例出現在描述當Rifampicin同時處方時糖皮質激素效應降低的文獻中。文獻報導了愛迪生氏病(Addison's disease)，合併使用Rifampicin-isonizid-ethambutol或Rifampicin-isonizid誘導的急性腎上腺不足或腎上腺功能不全的報告。在同時使用Rifampicin的病人中，prednisolone的AUC降低48%至66%，清除率增加45%至91%。
強心配糖體製劑	↓強心配糖體製劑暴露量	Digoxin是P-gp活性的臨床指標受質。 每日Rifampicin 600mg使口服Digoxin的生體可用率降低30%，腸道P-gp含量增加3.5倍，與口服Digoxin後的AUC相關。 關於Digoxin和Rifampicin交互作用的幾篇報導已經發表。在用Rifampicin-isonizid-ethambutol或單獨使用Rifampicin的抗結核治療期間觀察到Digoxin血清濃度降低; Digoxin血清濃度分別下降5

3%和54%。

Clofibrate	↓clofibrat e暴露量	每日Rifampicin 600 mg可顯著降低clofibrate的主要循環代謝物氯苯氧異丁酸(CPIB)的穩定狀態血漿濃度，從50µg/ mL降至33µg/ mL。儘管Rifampicin治療期間個體的CPIB血漿半衰期減少，但變化不明顯。
Dapsone	↓dapsone 暴露量	Rifampicin在體內顯示為CYP2C9, CYP2C19和CYP3A4的強烈誘導物與CYP2B6中度誘導物。Rifampicin已經顯示會增加dapsone的清除率與增加dapsone的煙胺代謝物hydroxylamine metabolite產量會增加變性血紅素血症(methemoglobinemia)的風險。
Doxycycline	↓doxycycl ine暴露 量	在一組住院病人中，Rifampicin (每日10 mg / kg) 將doxycycline的暴露(AUC)降低約50%。
Fluoroquinolones	↓fluoroqu inolones 暴露量	每日Rifampicin 900mg的適度降低約35%的perfloracin的AUC。已顯示Rifampicin 450mg至600mg每日可將moxifloxacin的暴露(AUC)降低約30%。
口服降血糖藥(sulfonylureas)	↓sulfonyl ureas暴露 量	sulfonylureas主要是CYP2C9的受質。 每天Rifampicin 600mg將glyburide的暴露量(AUC)減少39%，glipizide減少22%，並且降低兩種藥物的半衰期。在Rifampicin的同時治療期間，glyburide的降血糖作用可能會降低。
免疫抑制劑 (如tacrolimus、cyclosporine)	↓cyclospo rine、tac rolimus暴 露量	cyclosporine和tacrolimus是CYP3A4和P-gp的受質。 在6名健康志願者中，每日併用Rifampicin 600 mg，cyclosporine的口服生體可利用率從33%降至9%。在4名腎移植病人中，Rifampicin每日600mg的合併用藥使cyclosporine (AUC)的暴露降低約60%。 在6名健康志願者中，併用每日Rifampicin 600mg通過誘導CYP3A4和P-gp，tacrolimus的口服生體可利用率降低了51%。
Irinotecan	↓irinoteca n活性代 謝物暴露 量	irinotecan被各種酶系統廣泛代謝，包括carboxyl esterases，UGT和CYP3A4。 作為包括isoniazid (300mg /天) 和streptomycin (0.5g /天，肌肉注射) 的抗生素方案的一部分，將Rifampicin 450mg /天施用於病人。儘管irinotecan暴露(AUC)沒有變化，但可能與通過誘導CYP3A4，irinotecan活性代謝物暴露(AUC)下降20%，其glucuronide代謝物下降58.8%。
Levothyroxine	↓levothyr oxine暴 露量	將每日Rifampicin 600mg施用於先前用左旋甲狀腺素治療的病人。Rifampicin開始大約2週後，與治療前濃度相比，促甲狀腺激素(TSH)濃度增加了202%。停用Rifampicin 9天後，TSH濃度恢復正常。

Losartan	↓Losartan 及活性代謝物暴露量	Losartan被CYP2C9和CYP3A4代謝成活性代謝物E3174，其具有比母體化合物更高的抗高血壓活性。 每日Rifampicin 600 mg使Losartan的暴露量(AUC)降低35%，E3174降低40%。Losartan的口服清除率增加了44%。兩種化合物的半衰期值均下降了50%。
麻醉性止痛劑	↓麻醉性止痛劑暴露量	Rifampicin與兩種鴉片類止痛劑之間的各種研究和病例報告已經進行了評估。 每日Rifampicin 600 mg使用靜脈注射或口服oxycodone的平均AUC分別降低53%和86%，而口服oxycodone的平均生體可利用率降低70%。每日Rifampicin 600 mg使嗎啡C _{max} 降低41%，AUC降低28%。使用冷加壓測試來確定疼痛感覺，給予Rifampicin導致嗎啡無鎮痛作用。
Methadone	↓methadone暴露量	methadone主要由CYP2B6和CYP3A4代謝。 每日Rifampicin 600 mg將methadone的口服生體可利用率從70%降低至50%。
Praziquantel	↓praziquantel暴露量	Praziquantel被CYP酵素廣泛代謝。 10個受試者服用單劑量praziquantel，每天rifampicin 600 mg將其中7個受試者praziquantel的血漿濃度降低至低於可檢測水平，在可檢測濃度的3名受試者中，praziquantel暴露(AUC)降低了85%。 在同一研究中，rifampicin在10位受試者中有5位的多重劑量praziquantel濃度降低到可檢測水平以下；在可檢測濃度的5名受試者中，praziquantel暴露減少了80%。
Quinine	↓Quinine暴露量	Quinine主要由CYP3A4代謝。 每日Rifampicin 600 mg增加Quinine清除率6.9倍，降低Quinine暴露量(AUC)和半衰期。
選擇性5-HT ₃ 受體拮抗劑 (如ondansetron)	↓ondansetron暴露量	ondansetron由多種CYP酶代謝。 與安慰劑相比，每日Rifampicin 600 mg減少口服ondansetron的暴露量(AUC)65%，排除半衰期(t _{1/2})減少38%。 ondansetron的口服生體可利用率從60%降至40%。
經由CYP 3A4代謝的 statins類藥物 (如 simvastatin)	↓simvastatin暴露量	simvastatin是CYP3A4的臨床指標受質。與安慰劑相比，每日Rifampicin 600 mg使simvastatin暴露(AUC)降低87%。由於simvastatin的排除半衰期不受Rifampicin的影響，誘導在腸道和肝臟中的CYP3A4媒介的simvastatin首渡代謝可能解釋了這種交互作用。
Telithromycin	↓telithromycin暴露量	主要由CYP3A4代謝。 每日rifampicin 600 mg減少telithromycin暴露(AUC) 86%。

Theophylline	↓theophylline 暴露量	Theophylline是CYP1A2的臨床指標抑制劑。 每日rifampicin 600 mg使theophylline清除率增加40%，使theophylline暴露量(AUC)減少27%，排除半衰期減少30%。
Thiazolidinediones (如rosiglitazone)	↓rosiglitazone 暴露量	rosiglitazone主要由CYP2C8代謝，在較小程度上由CYP2C9代謝。 每日Rifampicin 600 mg使rosiglitazone口服清除率明顯的增加3倍，rosiglitazone暴露量(AUC)減少65%，排除半衰期從3.9小時減少到1.5小時。
三環抗憂鬱劑 (如nortriptyline)	↓nortriptyline 暴露量	作為結核病治療方案的一部分，每日rifampicin 600 mg，包括isoniazid 300 mg /天，pyrazinamide 500 mg 3次/每天和pyridoxine 25 mg，與獲得治療藥物水平需要高於預期劑量的nortriptyline有關。停用rifampicin後，病人變得昏昏欲睡，血清中nortriptyline水平急劇上升（3倍）至毒性範圍。
Clopidogrel	↑活性代謝物暴露量	Rifampicin強烈誘導CYP2C19，導致clopidogrel 活性代謝產物增加和抑制血小板，尤其可能增強出血的風險。作為預防措施，不建議同時使用clopidogrel 和rifampicin。

↓：下降；↑：上升

- 其他藥品對rifampicin的影響

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。

Rifampicin與paracetamol併用可能增加兩種藥物各自使用時已知的相關肝臟毒性風險。

- 其他藥物與rifampicin的交互作用

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。

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競爭乙醯化酵素，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“4禁忌”欄）。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下乃依據CIOMS的頻率等級來表示：極常見 $\geq 10\%$ ；常見 $\geq 1\%$ 且 $<10\%$ ；不常見 $\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ；罕見 $\geq 0.01\%$ 且 $<0.1\%$ ；極罕見 $<0.01\%$ ；未知（無法從現有數據估算）。

適用於 Rifinah：

全身性不適及給藥部位的情況

未知：藥物逆向反應 (Paradoxical drug reaction)

藥物逆向反應為先前經適當抗結核治療已改善的病人，發生疾病復發或出現新的症狀、身體和放射學發生徵兆。藥物逆向反應的病人診斷必須先排除病人對治療的順從性差、對藥物出現抗藥性、對抗結核治療的副作用、繼發性細菌/真菌感染。

適用於 rifampicin：

感染與侵擾

未知：偽膜性結腸炎、流感

血液與淋巴系統失調

常見：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。

不常見：白血球減少症

未知：血栓性微血管病變，包括血栓性血小板低下紫斑症/溶血性尿毒症候群、彌散性血管內凝血、嗜伊紅性白血球增多症、顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血、Vitamin K依賴性凝血障礙

免疫系統失調

未知：全身型過敏性反應

內分泌失調

未知：曾有病人出現腎上腺功能受損而導致腎上腺功能不全。

代謝和營養失調

未知：食慾下降

精神疾患

未知：精神障礙

神經系統失調

常見：頭痛、頭暈

未知：在出現紫斑後rifampicin持續或恢復給藥時，已有腦出血和死亡報告。

眼睛失調

未知：眼淚變色

血管疾病

未知：休克、潮紅、血管炎、出血

呼吸、胸腔和縱隔疾病

未知：間質性肺病（包括肺炎）、呼吸困難、氣喘、痰變色

胃腸道不適

常見：噁心、嘔吐

不常見：腹瀉。

未知：胃腸道不適、腹部不適及牙齒變色（可能永久）

肝膽疾患

未知：藥物誘發的肝損傷（包括致死個案，尤其是當與其他抗結核藥物併用時）、肝炎、高膽紅素血症、膽汁淤積症（見“5警語/注意事項”欄）

皮膚及皮下組織不適

未知：多形性紅斑、急性廣泛性發疹性膿皰症(AGEP)、史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)和毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)、藥物反應與嗜伊紅性白血球增多症和全身症狀症候群(DRESS)（見“5警語/注意事項”欄）、皮膚反應、搔癢、皮疹搔癢、蕁麻疹、過敏性皮炎、類天皰瘡、汗變色。

肌肉骨骼及結締組織不適

未知：肌無力、肌病、骨痛

腎和泌尿系統疾病

未知：急性腎損傷通常是由於腎小管壞死或小管間質性腎炎、尿液變色

懷孕、產褥期和週產期

未知：產後出血、胎兒與母體間之出血

生殖系統及乳房不適

未知：月經不順

先天性、家族性和遺傳性疾病

未知：紫質症(porphyrria)

全身性不適及給藥部位的情況

極常見：發熱、發冷

未知：水腫

檢驗

常見：血膽紅素升高、天冬氨酸轉氨酶升高、丙胺酸轉氨酶升高

未知：血壓下降、血肌酐升高、肝臟酵素升高

適用於 isoniazid：

血液及淋巴系統失調

-血栓性微血管病變，包括血栓性血小板低下紫斑症/溶血性尿毒症候群、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（包括再生不良性貧血、溶血性貧血及含鐵紅芽球性貧血）、淋巴結腫大。

免疫系統失調

-過敏性反應

內分泌失調

-男性乳房發育症

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“9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。

血管疾病：

-血管炎

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

-藥物反應與嗜伊紅性白血球增多症和全身症狀症候群(DRESS) (見“8.1臨床重要副作用/不良反應”)、皮疹、痤瘡、毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)、史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS) (見“8.1臨床重要副作用/不良反應”)、剝脫性皮炎、天皰瘡。

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。

適用於rifampicin + isoniazid：

血液及淋巴系統失調

未知：血栓性微血管病變，包括血栓性血小板低下紫斑症/溶血性尿毒症候群

9 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。兒童病人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、癲癇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。應給予病人廣泛性的支持性療法，包括保持呼吸道通暢並依病人的個別症狀加以治療。

僅適用於 isoniazid：

若懷疑有isoniazid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。如病人出現癲癇，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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

見10.2藥效藥理特性。

10.2 藥效藥理特性

【活性分類】

抗細菌性。

【治療分類】

抗結核劑。

【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。

10.3 臨床前安全性資料

- 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 合併治療的病人，其淋巴球在體外試驗中出現染色體突變的機率會增加。

11 藥物動力學特性

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) "。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Rifinah 150 : 6~1000錠鋁箔盒裝。

Rifinah 300 : 4~1000錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

參見外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存溫度: 儲存於30°C以下。

製造廠

Sanofi S.p.A.

Via Valcanello 4, 03012 Anagni (FR), Italy

台灣大昌華嘉股份有限公司

桃園市楊梅區梅獅路二段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