



立剋核-4 膜衣錠

AKuriT-4

衛署藥輸字 第 025518 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-02-17

版次 2

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每一顆膜衣錠包含：

Rifampin U.S.P. 150mg

Isoniazid U.S.P. 75mg

Pyrazinamide U.S.P. 400mg

Ethambutol Hydrochloride U.S.P. 275mg

1.2 賦形劑

Microcrystalline Cellulose, Crospovidone, Pregelatinized starch, Ascorbic Acid, Gelatin, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Wincoat brown, Purified water.

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

深紅色橢圓形。

2 適應症

結核病。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成人：依體重分級：30-37Kg者每日口服2錠，38-54Kg者每日3錠，

55-70Kg者每日4錠， ≥ 71 Kg者可考慮投與每日5錠。

於餐食1小時前或餐後2小時服用。

≥ 71 Kg之用法用量，宜參見我國疾病管制署對疾病診治指引。

依國內疾病管制署建議，每日最大劑量為Isoniazid 300mg及Rifampin 600mg。

4 禁忌

Rifampin

任何對rifamycins有過敏病史的病人，Rifampin皆是禁忌使用。

Isoniazid

曾有isoniazid伴生的肝損傷；嚴重對isoniazid的不良反應，例如：發燒、冷顫和關節炎；急性肝臟疾病的任何病因，曾有對isoniazid過敏反應的病史，包括藥物導致的肝炎。

Ethambutol

已知對Ethambutol過敏的病人禁止使用，它也被禁止使用在已知有視神經炎的病人，除非臨床評斷決定也許可使用。

Pyrazinamide

已知對Pyrazinamide過敏的病人，是禁忌使用Pyrazinamide。病人應該測量血清尿酸和肝功能的基礎值，已患有肝臟疾病的病人，或藥物相關肝炎的風險增加的病人（例如：酒精濫用者），應該緊密被追蹤。

由於Akurit-4含有pyrazinamide，如有肝細胞損傷的徵候、或高尿酸血症伴隨急性痛風性關節炎出現，Akurit-4應該被停止，且不得恢復。如果高尿酸血症伴隨急性痛風性關節炎發生，但沒有肝臟功能障礙，病人應該改用不包含pyrazinamide的處方療法。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

Rifampin

Rifampin不建議使用週期中斷的療法，病人應被告誡，不可有意或無意的中斷每日治療劑量，因為曾報告罕見的腎臟過敏反應，在這些病例恢復治療時發生。

Rifampin被觀察到，有增加香豆素類的抗凝血劑藥物的需求，這個現象的起因是未知的，在同時接受抗凝血劑和rifampin的病人，建議每日或經常地測定凝血時間，以建立和維持抗凝血劑需要的藥量。

尿、糞便、口水、唾液、汗液和淚液也許被rifampin和它的代謝物染成紅橙色。軟式隱形眼鏡也許永久地被染色，病人應該被告知這些可能性。

曾經有報導指出，一些結核病人接受rifampin與至少一種其他抗結核病藥物併用，口服避孕藥的效果也許會被影響。在這種情況下，也許需要考慮其他替代避孕措施。

也曾經有報導指出，rifampin與其他抗結核病藥物併用，也許會減少methasone、口服降血糖藥、digitoxin、quinidine、disopyramide、dapson和類皮質激素的藥物活性。在這種情況下，建議調整交互作用藥物的劑量。

rifampin的治療濃度已經顯示會抑制血清葉酸和維生素B12的標準微生物學檢測。在rifampin投與治療時，測定葉酸和維生素B12濃度，必須考慮替代的方法。

嚴重水皰性反應 - Rifampin已報導了嚴重的水皰性皮膚反應如史蒂文斯氏強生症候群(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疱症(AGEP)。如果出現 AGEP、SJS或TEN的症狀或病徵，需立即停用Rifampin治療。

Rifampin, 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)。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Rifampin。

Isoniazid

在第一個過敏性反應的徵候發生時，應該停止所有藥物，並且評估病人的狀況。isoniazid的使用，應該小心地監測以下情況：

1)病人同時接受phenytoin (diphenylhydantoin)的合併治療。Isoniazid可能減少phenytoin的排泄或加強它的作用，為了避免phenytoin中毒，應該適當的調整抗痙攣藥物的劑量。

2)每日飲酒的病人。每日攝取酒精可能與isoniazid肝炎發生率較高有關。

3)當病人有慢性肝臟疾病，或嚴重腎功能不良，在isoniazid治療期間，當視力症狀發生時，建議定期作檢眼鏡檢查。

Ethambutol

因為安全的使用條件尚未建立，Ethambutol不建議使用在13歲以下的兒童。

腎臟功能低下的病人，需要依據血清ethambutol的濃度減少劑量，因為這種藥物的主要排泄路徑是腎臟。

視毒性：Ethambutol可能會引起一種特殊且通常具可逆性的視力與辨色力障礙，該障礙可能是因視神經炎所致，與使用本藥品之劑量及治療時間相關，因此應注意病人在服藥期間之視力與辨色力。建議在病人開始治療前先進行視力檢查，治療期間宜每個月詢問病人是否有視力與辨色力障礙。當使用劑量超過15mg/kg時，應每個月做視力檢查。

由於這種藥物可能對視力有不良影響，身體檢查應該包括：檢眼鏡檢查、手指視野檢查和色辨別測試，在有視力缺損例如白內障、復發性眼睛發炎的情況、視神經炎和糖尿病視網膜病變的病人，視力的變化比較難評估，並且應該注意確認視力的變化不是因為基礎疾病。

在長期接受治療期間，如同其他相關藥物，應該定期評估器官系統的功能，包括腎臟，肝臟和造血功能。

Pyrazinamide

Pyrazinamide抑制腎臟排除尿酸，常常導致高尿酸血症，通常無症狀，Pyrazinamide也會導致伴隨急性痛風性關節炎的高尿酸血症。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

因為曾有報告指出rifampin會通過胎盤屏障，出現於臍帶血和母乳中，母親接受rifampin治療，其新生兒應該小心地觀察任何不良反應的發生。

Ethambutol與其他抗結核的藥物併用，對胎兒的影響尚不清楚，雖然懷孕病人投予此藥未發現對胎兒有影響，在婦女有致畸胎的可能性與治療的好處，要小心地權衡。曾有報告有五名婦女在懷孕期間接受藥物治療，對胎兒沒有明顯的不良影響。

7 交互作用

Rifampin

Rifampin具有肝臟酵素誘導特性，且可能會降低一些藥物的活性包括：抗凝血劑、類固醇、cyclosporin、毛地黃製劑、quinidine、口服避孕藥、口服降血糖製劑、dapsone、麻醉劑與止痛劑。Rifampin亦有報告顯示與下列的藥物同時給藥會減少其效果，methadone、barbiturate、diazepam、verapamil、beta-adrenergic blockers、clofibrate、progestins、disopyramide、mexiletine、theophylline、cloramphenicol、與anticonvulsants。若這些藥與rifampin同時給藥時需調整Rifampin之劑量。病人在rifampin治療間使用口服避孕藥者應被告知改以非荷爾蒙製劑的方法做生育控制。制酸劑會干擾rifampin之吸收。Halothane如與Rifampin同時併用會增加二種藥物的肝臟毒性。Ketoconazole與rifampin併用，二者的血中濃度會減少。在這種情況下，劑量需調整。

Rifampin的治療濃度已顯示其抑制標準微生物於血清葉酸鹽與維他命B12的定量分析。曾有短暫的溴酚酞酸製劑（BSP）與血清膽紅素上升報告。因此，這些試驗應在早上服用Rifampin前執行。

Isoniazid

Isoniazid可能會減少Phenytoin的排泄或增加其效果，需適度的調整抗痙攣製劑的劑量。

Ethambutol

含氫氧化鋁之制酸劑會破壞對ethambutol的吸收。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

Rifampin

神經系統反應：

頭痛、困倦、疲勞、運動失調、頭暈、注意力不集中，精神混亂、視力障礙、肌肉無力、四肢疼痛和全身麻木。

胃腸道的不適：

有些病人胃灼熱、胃部不適、厭食、噁心、嘔吐、漲氣、腹痛和腹瀉。

肝臟的反應：

短暫肝功能測試異常（例如：血清中膽紅素、BSP、鹼性磷酸鹽、血清胺基轉換酶升高）曾被觀察到，罕見發生肝炎或類休克症伴隨肝損害和異常肝功能測試。

腎臟的反應：

BUN和血液中的尿酸升高曾被報導過。罕見發生的有溶血、血紅素尿、血尿、間質性腎炎、腎功能不全和急性腎衰竭皆曾被報導過。這些通常認為是過敏性反應，他們通常發生在間歇性治療期間，或當每日劑量有意或無意中斷，治療被恢復時發生。當停止rifampin治療，及給與適當的治療後，過敏性反應是可逆的。

血液學反應：

血小板減少症、短暫白血球減少症、溶血性貧血、嗜伊紅性白血球過多症和血紅素減少症皆曾被觀察到。血小板減少症的發生，是當rifampin和ethambutol合併給藥，根據每週兩次間歇性治療時程，和高劑量時。

過敏和免疫反應：

口腔潰瘍、舌頭潰瘍和滲出性結膜炎，罕見的溶血、血色素尿、血尿、腎功能不全或急性腎衰竭，皆曾被報告過，這些通常認為是過敏性反應，他們通常發生在間歇性治療期間，或當每日劑量有意或無意中斷，治療被恢復時發生。當rifampin被停用，及給與適當的治療後，過敏性反應是可逆的。

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疱症(AGEP)、史蒂文斯氏強生症候群(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(DRESS)、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。

新陳代謝反應：

BUN和血清尿酸值升高曾經發生。

其他的反應：

發燒和月經異常曾經發生。

ISONIAZID

神經系統反應：

周邊神經病變是最常發生的不良反應，它是與劑量相關的，經常發生在營養不良，和那些有神經炎傾向的病人（如：酒精中毒者和糖尿病病人），且通常出現在腳和手的感覺異常之後，發生率較高是在『代謝慢的人』。其他神經毒害作用，在常規藥量不常見，是痙攣、毒性腦病變、視神經炎和萎縮、記憶損傷和毒性精神病。

腸胃道反應：

噁心，嘔吐和胃部不適。

肝臟的反應：

血清轉胺酶 (SGOT; SGPT)、血中膽紅素升高、尿中膽紅素升高、黃疸，偶爾發生嚴重和致命的肝炎，常見的前驅症狀是厭食，噁心，嘔吐，疲勞、不適和虛弱。約有10到20%服用isoniazid的病人，血清轉胺酶會輕微和短暫升高，此異常通常在治療的前4到6個月發生，但可能在治療期間任

何時發生。在多數病例，未停止治療下，酵素水平恢復正常。在偶爾的病例，發生漸進的肝損傷，並伴隨著症狀，這些病例，應該立刻停止藥物治療。漸進地肝損傷的發生率隨著年齡而增加，20歲以下病人罕見發生，但50歲以上病人的發生率是2.3%以上。

過敏反應：

發燒、皮疹（麻疹狀的、斑丘疹的、紫斑或剝脫性）、淋巴結病變和血管炎。

新陳代謝和內分泌反應：

維他命B6缺乏症、癩皮病、血糖過高症、代謝性酸中毒和男性女乳症。

其他的反應：

風濕性症候群和全身性紅斑性狼瘡類似症狀。上市後曾接獲Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis等嚴重皮膚不良反應通報。

Ethambutol

Ethambutol可能導致視力減退，此為視神經炎所致。與治療的劑量和期間有關，當藥物立即停止給與後，不良反應通常是可逆的，罕見的案例，其恢復可能延遲至1年以上，在這些病例其影響可能不可逆。

視力變化也許是單邊或雙邊的，因此必須分別測試每隻眼睛，然後兩隻眼睛一起測試。在開始ethambutol治療之前，應作視力檢查，並且在藥物給與期間定期執行，但對每天使用超過15 mg/kg的劑量的病人，則應每月檢查視力，如果仔細的評估證實，視力有變化且無其他原因，應該停止使用Ethambutol，並且密集評估病人的視力。在治療期間發生視力的持續減退，應考慮是ethambutol HCl所造成。

主觀視覺症狀也許在檢查確認視力減退之前或同時發生，因此所有接受ethambutol的病人，應該定期性被詢問關於視力模糊，和其他主觀眼睛症狀問題。

其他不良反應的報告包括：類全身過敏性反應、搔癢性皮膚炎和關節痛；厭食，噁心，嘔吐，胃腸道不適、腹痛；發燒、不適、頭痛和頭暈；精神混亂、定向障礙和可能的幻覺。由於周邊神經炎產生末端麻木和刺痛肢的報告很少見。

血清尿酸值升高，和急性痛風的突然發作曾經被報導過，短暫的肝功能損傷，如肝功能檢測異常，是經常可以發現的，因為ethambutol建議與一種或更多其他抗結核藥物併用治療，這些變化也許與併用治療有關。

肝膽疾病：服用包括ethambutol等多種藥品病人中曾有發生肝炎、黃疸、肝功能異常及非常罕見的肝衰竭等不良反應之案例。病人若出現肝失償之徵兆與症狀或於治療中出現不適，應進一步檢測肝功能。

Pyrazinamide

臉紅相當常見，而過敏性反應和光敏感罕見發生。輕微的厭食和噁心是常見的，但是嘔吐少發生。臨床上，二個最重要的反應是肝炎和關節痛。肝毒性的頻率會隨劑量的減少而下降，即使是在與isoniazid或rifampin合併使用時。

Pyrazinamide的主要代謝物是pyrazinoic acid，它會抑制腎小管尿酸分泌，引起血清尿酸濃度上升，可能導致痛風病人急性發作。高尿酸血症會因與rifampin併用而減少，明顯地是因促進尿酸排泄，而不是影響代謝。鐵芽球形貧血症（sideroblastic anemia）是一個罕見、可逆性的反應。曾報告發生抽搐。

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

AkuriT-4是四種藥物固定劑量組合 (FDC) 的抗肺結核藥物，Rifampin、Isoniazid、Pyrazinamide 和Ethambutol的開發，是根據世界衛生組織的推薦，提供在結核病的治療時，服用方便和幫助病人順從的服藥。

10.1 作用機轉

抗菌活性

Rifampin

Escherichia coli、Pseudomonas、Indole negative和indole positive Proteus、Klebsiella、Staphylococcus aureus、Coagulase-negative staphylococci、Neisseria meningitides、Haemophilus influenzae、Legionella species、M tuberculosis、M kansasii、M scrofulaceum、M intracellulare和M avium.

Isoniazid

它對結核桿菌發揮殺菌活性，其抑制濃度為0.05-2 mg/L，其他分枝桿菌屬通常有抗藥性，雖然M kansasii的一些菌株是具感受性的。

Ethambutol

M tuberculosis、M fortuitum、M kansasii、M intracellulare、M avium, Mulcerans (一些菌株) 和M marinum (一些菌株) 。

Pyrazinamide

它對抗結核桿菌的活性是酸鹼度高度依賴性，在中性酸鹼度下，它幾乎是沒有活性，在酸鹼度5.5時，MIC是16-32 mh/L。其他分枝桿菌屬有抗藥性。其活性取決於在結核桿菌細胞內，轉換成pyrazinoic acid。但是，顯然地不在其他分枝桿菌屬有殺菌力。

10.2 藥效藥理特性

Rifampin

Rifampin可快速地被胃腸道吸收。最高血中濃度在正常的成人與小孩而言是依個體而不同的。在空腹給藥，劑量為10mg/Kg後2-4小時其最高血中濃度為10ug/ml。併用食物將會使rifampin的吸收減少。健康者的血中rifampin的生理半衰期在服用600mg 時平均為3小時，但在劑量增加到900mg時是5.1小時。重複給藥，則半衰期會減少到平均為2-3小時。在劑量高達600mg/day時則正常人與腎臟受損者無差異，所以不需調整劑量。如同時服Isoniazid則會使rifampin的半衰期減短。吸收後，rifampin快速被排於膽汁中，並經由腸肝循環。經此步驟，rifampin快速地去乙醯化，因此在6小時內幾乎膽汁內所有的藥都是乙醯化型。這種代謝物則仍具有完全的殺菌性。去乙醯化作用會減低腸再吸收並加速排泄。口服量的30%是由尿液排出並有半數以原形排泄。Rifampin可廣泛分布於體中，於多數的器官與體液包括腦脊液均呈有效的濃度。

Rifampin的血中蛋白結合率為80%，未與蛋白結合的藥物，大多數並未離子化，因而易於擴散於組織中。

Isoniazid

口服給藥後，1-2小時可達最高血中濃度並在6小時內減少到50%或更少的濃度。它可以快速地擴散入所有的體液中(腦脊髓液、膈膜液與腹水)，組織、器官、和排泄物(唾液、痰和糞便)。藥物穿透由胎盤障礙和進入乳汁中的濃度相當於血漿的濃度。口服後24小時有50-70%的劑量由尿液排泄。Isoniazid主要經由乙醯化和脫氫酵素作用代謝。乙醯化的作用是與基因有關。約有50%的黑人和歐洲人是屬於“緩慢去活化者”而大多數的亞洲人則為“快速去活化者”。成人服用高

劑量的Isoniazid有時會導致Pyridoxine (B6) 的缺乏，這可能是與pyridoxal phosphate競爭apoptryptophanase酵素的結果。

Ethambutol

服用25毫克/公斤之劑量，經過二至四小時後，ethambutol可達到最高血清濃度每毫升2至5微克（如長期每日服用如此劑量血中濃度亦同）。除少數腎臟功能異常之病人外，在二十四小時後其血清濃度均下降至無法測出。Ethambutol在紅血球細胞內濃度之最高值約為血清濃度之二倍，且在二十四小時內維持此比例。口服投予二十四小時後，約百分之五十之初始劑量未經破壞排洩至尿中，百分之八至十五變為代謝產物。代謝作用的主要途徑是將其結構式中之醇氧化為醛的中間產物，然後再轉變為二羧酸，百分之二十至二十二之初始劑量未經破壞排洩於糞便中。連續每日一次服用25毫克/公斤的劑量，對腎臟功能正常的病人未見有藥物貯積現象，但用於腎臟功能不全病人曾發現顯著的藥物貯積現象。

Pyrazinamide

Pyrazinamide可經由胃腸道良好吸收並快速分佈於人體中，在2小時中可達最高血中濃度，半衰期為9-10小時。本藥可水解成pyrazinoic acid而後代謝成5-hydroxypyrazinoic acid。腎小球過濾是主要的排泄途徑。

10.3 臨床前安全性資料

無。

11 藥物動力學特性

目前尚無資訊。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

可使用的包裝含10 X 3 X 3顆、15 X 6顆、8 X 28顆、1000顆& 100顆，也可依據每位使用者的需求包裝。

13.2 效期

架儲期3年。

13.3 儲存條件

≤25°C。

13.4 儲存注意事項

避潮。

製造廠

LUPIN LIMITED

A-28/1 MIDC INDUSTRIAL AREA, CHIKALTHANA, AURANGBAD
, 431210, INDIA

藥商

微確藥品有限公司

台北市內湖區成功路四段168號10樓