



淨核膠囊150毫克 Mycobutin® (rifabutin)

衛署藥輸字第020999號

1. 品名

淨核膠囊150毫克

2. 成分

每膠囊含rifabutin 150 mg

3. 劑型

口服膠囊劑。不透明、紅色-棕色硬明膠0號膠囊。

4. 臨床性質

4.1 適應症

預防免疫抑制病人細胞內禽結核分枝桿菌(MAC; *Mycobacteria avium intracellulare complex*)感染。

治療肺結核桿菌所引起之感染症。

<說明>

Mycobutin可預防CD4低於或等於200/ml的免疫抑制病人的MAC感染。由MAC與其他非典型分枝桿菌引起之感染，如M.xenopi, Mycobutin已被證實對免疫傷害患者的局部性與瀰漫性感染均有效。

在治療結核病上，Mycobutin已被證實對最近診斷出的肺結核病與先前對Rifampicin抗藥性之結核分枝桿菌種引起的對多種藥物抗藥性之慢性肺結核均有效。

根據治療分枝桿菌屬感染的一般準則，Mycobutin應與非Rifamycin類的抗分枝桿菌藥物合併使用。

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用

Mycobutin口服投予，一天一次，兩餐間服用。

成人

Mycobutin單一療法：

- 預防免疫抑制病人的MAC感染：300 mg (2粒膠囊)。

Mycobutin合併療法：

- 非結核分枝桿菌：450~600 mg (3~4粒膠囊)治療6個月直到無培養菌產生。

- 對多種藥物抗藥性之慢性結核：300~450 mg (2~3粒膠囊)治療6個月直到無培養菌產生。

- 最近診斷出的肺結核：150 mg (1粒膠囊)治療6個月。

兒童

Mycobutin無足夠資料於兒童使用。

老年人

對老年人並無改變劑量的特別建議。

4.3 禁忌

禁用於對Rifabutin、Rifamycin類(如Rifampicin)有過敏史之病人。

4.4 警語及注意事項

Mycobutin會使尿液、皮膚與人體分泌物呈橘紅色。

隱形眼鏡可能永久染色，尤其是軟性隱形眼鏡。

根據被一般分枝桿菌感染治療標準，Mycobutin應該與其他不屬於rifamycin類的抗分枝桿菌藥物併用。

用於嚴重肝功能不全病人應考慮減低劑量。輕度肝功能不全則不需修改劑量。嚴重腎功能不全(肌酸酐清除率Creatinine Clearance低於30 ml/min)，劑量需減半，輕度或中度腎功能不全不需調整劑量。

建議在治療期間須定期測白血球，血小板數目與肝酵素。

當Mycobutin與Clarithromycin併用以治療MAC感染時建議減低Mycobutin之劑量，因為Mycobutin的血中濃度會升高。(見4.2用法用量與4.5交互作用及其他形式之交互作用)當Mycobutin與Clarithromycin(或其他巨環類藥物)及/或Fluconazole(及相關化合物)併用時，可能會發生葡萄膜炎(uveitis)，應小心監測。若不幸發生，應尋求眼科醫師治療，經考量需要時可暫停Mycobutin治療。(見4.5交互作用及其他形式之交互作用及4.8非預期反應)

蛋白酶抑制劑是由cyp450 3A4介導之代謝的受質或抑制劑。由於蛋白酶抑制劑與rifabutin之間有顯著的藥品交互作用，應該根據對病人與病人特定用藥的整體評估來併用二者(見4.5交互作用及其他形式之交互作用)。更多有關蛋白酶抑制劑的建議，請參見目前的官方產品專刊或聯絡產品製造廠商。幾乎所有的抗菌劑在使用後都有發生艱難梭菌相關性腹瀉(*Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD)的報告，包括rifabutin在內，其嚴重程度從輕度腹瀉到致死性結腸炎。使用抗菌劑治療會改變大腸內的正常菌叢，導致C. difficile過度生長。

C. difficile會製造毒素A與毒素B，而促進CDAD的發生。因為抗菌劑難以控制治療這些感染，C. difficile菌株所製造起毒素會增加罹病率與死亡率，而可能需要結腸切除。對於使用抗生素之後出現腹瀉症狀的病人，必須考慮CDAD的發生可能。因為曾有停用抗菌劑之後兩個月發生CDAD的報告，使用時需要仔細詢問病史。

4.5 交互作用及其他形式之交互作用

多劑量的Rifabutin被證實會誘發cyp450 3A亞科的肝臟代謝酵素。Rifabutin的主要代謝產物(25-desacetyl rifabutin; LM 565)也會促成此種效應。Rifabutin的代謝誘導作用可能會使同時投予的藥物的血中濃度降低(尤其是經由cyp450 3A途徑代謝的藥物)。動力學數據提示rifabutin在300至600 mg的範圍內，所引起的酵素誘導在5天內完成，而且與劑量無關。同樣地，競爭性抑制cyp450 3A活性的併用藥物會增加rifabutin的血中濃度。

表1摘要rifabutin相關的藥品交互作用的評估結果與重要性。這些交互作用的臨床相關性與隨後的劑量調整均應根據所研究的族群、疾病嚴重程度、病人用藥概況、對風險/效益比可能造成的影響加以判斷。

雖然rifabutin與rifampin的結構類似，它們的物理化學性質(例如電離與分配係數)提示它們在生體分佈和cyp450酵素誘導可能性有顯著的差異。Rifabutin的酵素

誘導性質比rifampin弱。數據提示rifabutin的酵素誘導作用比rifampin弱2至3倍。因此，如果藥物血中濃度的變化影響病人的反應，與rifabutin同時給藥可能發生的藥品交互作用的臨床影響可能比rifampin來得小。

吸收不良：進行性HIV疾病導致的胃酸pH值變化與某些HIV陽性病人所使用的藥品(例如rifampin, isoniazid)吸收不良有關。從嚴重程度不一的AIDS病人(根據CD4+計數)的藥物血清濃度數據提示rifabutin的吸收不受進行性HIV疾病的影響。

表1 Rifabutin交互作用研究*

併用藥物	對Rifabutin的影響	對併用藥物的影響	備註
抗病毒劑			
Amprenavir	AUC ↑ 2.9倍 C _{max} ↑ 2.2倍	動力學無顯著變化	與amprenavir併用時，建議將rifabutin的劑量降低50%。應當增加對不良反應的監測。
Delavirdine	ND	口服清除率↑ 5倍，以致平均血漿濃度谷值顯著降低(18±15至1.0±0.7 μM)	對感染HIV-1的病人進行的研究。接受delavirdine mesylate 400 mg治療的病人不建議使用rifabutin。
Didanosine	動力學無顯著變化	穩定狀態動力學無顯著變化	
Fosamprenavir/ ritonavir	AUC ↑ 64%**	AUC ↑ 35%， C _{max} ↑ 36%， C _{trough} 無影響 (amprenavir)	與fosamprenavir併用時，建議將rifabutin的劑量降低至少75% (降至150 mg 隔天一次或每週三次)
Indinavir	AUC ↑ 173% C _{max} ↑ 134%	AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 25%	rifabutin與Indinavir併用時，建議將rifabutin的劑量降低一半，增加indinavir劑量由800 mg至1000 mg 每8小時一次
Lopinavir/ ritonavir	AUC ↑ 5.7倍， C _{max} ↑ 3.4倍**	lopinavir動力學無顯著變化	建議將rifabutin一天300 mg的一般劑量降低至少75% (亦即給予150 mg之最高劑量，隔天一次或每週三次)。增加對不良反應的監測是正當的。可能需要進一步降低rifabutin的劑量。
Saquinavir	ND	AUC ↓ 40%	
Ritonavir	AUC增加4倍， C _{max} 增加2.5倍	ND	Ritonavir存在時，隨後發生副作用的風險，包括葡萄膜炎可能會增加。接受rifabutin治療的病人，倘若需要使用蛋白酶抑制劑，應該考慮ritonavir以外的藥物。(參見4.4警語及注意事項)
Tipranavir/ ritonavir	AUC ↑ 2.9倍， C _{max} ↑ 1.7倍	tipranavir的動力學無顯著變化	建議進行rifabutin治療藥物監測
Zidovudine	動力學無顯著變化	C _{max} 與AUC約↓ 32%	一項大型對照性臨床試驗顯示這些變化沒有臨床意義。
抗黴菌劑			
Fluconazole	AUC ↑ 82%	穩定狀態血漿濃度無顯著變化	
Itraconazole	ND	C _{max} 與AUC ↓ 70%至75%	一個病例報告提示，當itraconazole存在時，動力學交互作用使得血清中的rifabutin濃度及發生葡萄膜炎的風險增加。
Posaconazole	31% ↑ C _{max} ， 72% ↑ AUC	C _{max} ↓ 43%， AUC ↓ 49%	如果同時給藥，應監測病人是否出現與給予rifabutin有關的不良反應。
Voriconazole	C _{max} ↑ 195%， AUC ↑ 331%***	Rifabutin (300 mg 一天一次)使 voriconazole 200 mg 一天二次的C _{max} 和AUC分別降低69%和78%。與rifabutin同時給藥時， voriconazole 350 mg 一天二次的C _{max} 和AUC是單獨給予 200 mg 一天二次的96%和68%。Voriconazole的劑量為400 mg 一天二次時，C _{max} 和AUC分別比單獨使用 voriconazole 200 mg 一天二次高出104%和87%。	如果效益大於風險，rifabutin或可與voriconazole併用， voriconazole的維持劑量可增至5 mg/kg靜脈注射，或口服200 mg~350 mg/12小時一次(體重不滿40公斤的病人，則口服100 mg~200 mg/12小時一次)。當rifabutin與voriconazole同時給藥，建議小心監測全血球計數及rifabutin的不良事件(例如葡萄膜炎)。
抗PCP藥物(卡氏肺囊蟲肺炎Pneumocystis carinii pneumonia)			
Dapsone	ND	AUC約↓ 27%-40%	對感染HIV的病人進行的研究(快速與緩慢乙酰化代謝者)。

Sulfamethoxazole-Trimethoprim	C _{max} 與AUC無顯著變化	AUC約↓15%-20%	在另一項研究中，只有trimethoprim (不是sulfamethoxazole)的AUC↓14%，C _{max} ↓6%，但這些變化在臨床上並不顯著。
抗MAC藥物(Mycobacterium avium intracellulare complex)			
Azithromycin	無藥動學交互作用	無藥動學交互作用	
Clarithromycin	AUC約↑77%	AUC約↓50%	對感染HIV的病人進行的研究。Clarithromycin存在時應調整rifabutin的劑量。(見4.2用法用量及4.4警語及注意事項)
抗結核藥物(Tuberculosis)			
Ethambutol	ND	AUC或C _{max} 無顯著變化	
Isoniazid	ND	藥動學不受影響	
Pyrazinamide	ND	ND	研究資料正在進行評估。
其他			
Methadone	ND	無顯著影響	Rifabutin對methadone的最高濃度或根據AUC算出的全身暴露量沒有明顯的影響。未評估rifabutin的動力學。
口服避孕藥	ND	ND	研究資料正在評估中。應該勸病人使用其他避孕方法。
Tacrolimus	ND	ND	作者報告rifabutin會使tacrolimus的濃度谷值降低。
Theophylline	ND	與基準值相比，AUC或C _{max} 沒有顯著變化。	

* ND - 無資料

AUC - 濃度對時間曲線下面積

C_{max} - 最高血清濃度

** - 藥物加活性代謝產物

*** - voriconazole劑量為400 mg 一天二次

4.6 生育力、懷孕及哺乳

沒有對懷孕與授乳婦女進行適當且有良好控制的研究。

曾對大鼠和兔子給予高達200 mg/kg的劑量(人體每日建議劑量的40倍)進行生殖研究，結果皆未觀察到致畸性。對大鼠給予200 mg/kg/天的劑量會使胎兒的生存能力降低。對大鼠給予rifabutin 40 mg/kg/天(人體每日建議劑量的8倍)會使胎兒的骨骼變異增加。對兔子給予rifabutin 80 mg/kg (人體每日建議劑量的16倍)會引起母體毒性，並且使胎兒骨骼異常增多。因為動物生殖研究未必能預測人體反應，所以rifabutin只有在可能得到的效益超過對胎兒可能造成的風險時方可使用。

4.7 對駕車及儀器操作之影響

沒有報告Mycobutin對於駕駛與操作機械能力有不良影響。

4.8 非預期反應

多重藥物療法中Mycobutin之耐受性曾於免疫功能正常或不良之病患感染結核菌或非結核分枝桿菌時，以每日600毫克之劑量進行長期治療之臨床研究中評估過。

Mycobutin在這些研究中常為合併療法中之一項藥物，故難以確定藥物與事件間的明確因果關係。只有在極少數的例子才需要停藥。經由臨床試驗或上市後監視確認的不良反應依照器官系統分類(SOC)列舉於下：

- 血液與淋巴系統障礙：全血球減少、白血球障礙(包括顆粒性白血球缺乏、白血球減少、淋巴球減少、顆粒性白血球數降低、嗜中性白血球減少、白血球數降低、嗜中性白血球計數降低)、血小板減少、血小板數降低、貧血。
- 免疫系統障礙：休克、過敏反應、支氣管痙攣、皮膚疹、嗜伊紅血球增多。
- 眼障礙：葡萄膜炎、角膜沉積物。
- 腸胃障礙：艱難梭菌相關性腹瀉(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)、噁心、嘔吐。
- 肝膽障礙：黃疸、肝酵素數值上升。
- 皮膚與皮下組織障礙：皮膚變色。
- 肌肉骨骼與結締組織障礙：關節痛與肌肉疼痛。
- 全身性障礙與投藥部位狀況：發燒。

發燒、皮膚疹與其他罕見的過敏反應如嗜伊紅血球增多、支氣管痙攣及休克等可能發生，如同在其他抗生素之所見。曾有少數皮膚變色的病例報告。

與併用Mycobutin與clarithromycin來預防MAC相比，以單一Mycobutin 300毫克預防MAC時，中度到重度可逆性葡萄膜炎的病例報告較為少見(見4.4警語及注意事項)。接受包含Mycobutin之多重藥物療法來預防MAC的HIV陽性小兒科病人，曾有在常規眼科檢查時發現角膜沉積物的報告。沉積物很小，幾乎是透明、無症狀的周邊與中央角膜沉積物，不會損害視力。

4.9 過量

需以洗胃與利尿劑等方式進行處理。支持療法與症狀治療是必要的。

5. 藥理學性質

5.1 藥效學性質

Rifabutin已被證實敏感的原始細胞菌株(大腸桿菌[*Escherichia Coli*]和枯草桿菌[*Bacillus subtilis*])會抑制依賴DNA的RNA聚合酶(DNA dependent RNA polymerase)，但在哺乳類之細胞並未有此作用。它在對rifampicin有抗藥性的結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)抑制胸腺嘧啶(thymidine)合併到DNA內，所以rifabutin可能也會抑制DNA合成，如此可以解釋它對於對rifampicin有抗藥性之菌種依然具有活性。

Rifabutin在體外試驗中對於實驗菌種與臨床上分離出來的結核分枝桿菌非常

有效。在體外實驗，到目前為止結果顯示有1/3~1/2對rifampicin有抗藥性的結核分枝桿菌對Rifabutin極敏感，顯示這兩種抗生素間之交叉抗藥性並不完全。Rifabutin對結核分枝桿菌引起感染的活體內實驗活性約為Rifampicin在體外實驗的10倍。

Rifabutin對非結核的(非典型的)分枝桿菌屬有效，其療效來自包括體外實驗及免疫功能有缺陷之老鼠感染M. avium-intracellular complex (MAC)之動物體內實驗得到佐證。Rifabutin的抗菌範圍包括革蘭氏陽性與革蘭氏陰性細菌。

5.2 藥物動力學性質

在人體，Rifabutin口服後被快速吸收，約2~4小時到達最高血漿濃度。當以300, 450與600 mg授予健康志願者時，Rifabutin的藥效動力學呈線性分佈。授予上述劑量時，最高血漿濃度範圍為0.4~0.7 µg/ml。血漿濃度維持超過結核菌之MIC的時間達三十小時左右。Rifabutin除腦部外廣泛地分佈在動物不同的器官。人體肺組織、膽囊、及腸壁的濃度比血漿濃度高數倍。

Rifabutin的細胞穿透力極高，從細胞內/細胞外濃度比值範圍在人體嗜中性白血球是9；而在人體單核白血球的比值是15即可得到佐證。

Rifabutin在對抗細胞內病原菌如分枝桿菌屬的效力中，其細胞內高濃度之特性可能扮演重要角色。Rifabutin與其代謝產物主要由尿道排除。其代謝產物有五種，主要是25-O-deacetyl衍生物和31-hydroxy衍生物。Rifabutin的半衰期(t_{1/2β})大約為35~40小時。

5.3 臨床前的安全性資料

毒理學

臨床前的安全性研究指明，rifabutin用在齧齒類動物和猴子有良好的安全範圍(margin of safety)。對大鼠授予高達5g/kg之口服劑量，對米格魯獵犬(beagle dogs)和食蟹獼猴授予2至4g/kg之口服劑量等實驗研究顯示，rifabutin的急性毒性低，且未造成死亡。對大鼠的口服LD₅₀在雄鼠為4.8g/kg，而在雌鼠則為3.3g/kg。在反覆投藥的研究中，只有在高於人體治療建議劑量所達血中濃度的劑量下，才能辨識出主要受損器官的損傷。小鼠、大鼠和猴子主要受損器官是肝、胃、性腺，而紅血球受影響的程度比較少。體外和體內實驗都顯示rifabutin沒有基因毒性。

致癌性/致畸性

在接受最高耐受劑量治療超過二年之大鼠和小鼠實驗中，並沒有rifabutin致癌作用之報告。

生殖

在所有的生殖研究中，rifabutin對生殖無影響的劑量為40-50 mg/kg。Rifabutin在各種劑量下都沒有致畸性。在高劑量時見到的生育能力或胎兒發育變化分別與生殖器官之損傷和藥物對母體的毒性作用有關。

6. 藥劑學性質

6.1 賦劑型

Microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, silica gel, gelatin, titanium dioxide, red iron oxide.

6.2 儲架期

參閱外盒說明。25°C以下儲存。

6.3 儲存注意事項

請參閱外盒標示

6.4 特殊儲存

無

6.5 包裝

2-1000粒盒裝。

6.6 廢棄物及其他處理的特別注意事項

沒有特別處理指示。

版本：CDS 20140806-3

製造廠：Pfizer Italia S.r.l.

地址：Localita Marino del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：新北市淡水區中正東路二段177號