

祛核-二合 膜衣錠 300

Macox Plus 300

衛部藥輸字第026638號

本藥須由醫師處方使用

【主成分組成】

每一顆膜衣錠包含：

Rifampicin BP 300mg

Isoniazid BP 150mg

賦形劑

Providine K30, Bleached Shellac, Microcrystalline Cellulose, Sodium Lauryl Sulphate, Croscarmellose Sodium, Crospovidone, Microcrystalline Cellulose PH302, Calcium Stearate, Hypromellose E5, Propylene Glycol, Diethyl Phthalate, Titanium Dioxide(E171), Purified talc, Ponceau 4R lake(E124)...等。

【適應症】：結核病。

【藥理分類】：抗結核劑

【用法用量】

病人體重50公斤或以上時，每天一次服用2錠Macox Plus 300。 Macox Plus 300應於餐前至少30分鐘或餐後2小時服用。 Macox Plus 300可以和其他的抗結核劑併服。

【使用禁忌】

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Macox Plus 300。 Macox Plus 300 禁止與 saquinavir/ritonavir併用（見“交互作用”欄）。

【懷孕】

Macox Plus 300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 Macox Plus 300：

懷孕婦女或育齡期婦女只有在Macox Plus 300對胎兒的潛在利益大於其風險時才能使用。

目前尚無Macox Plus 300長期使用而使人類生育能力受損的資料。

【警語】

Macox Plus 300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Macox Plus 300：

成人患者接受Macox Plus 300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。除非已知或懷疑基準值檢驗。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酶一次（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酶（delta amino levulinic acid synthetase）被誘發所致。Rifampicin可能會使尿液、汗水、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酶（monoamine oxide）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Macox Plus 300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zolpidone、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、dapsone、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Macox Plus 300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。

- 其他交互作用：

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。

Rifampicin的部份：

當Macox Plus 300和saquinavir/ritonavir併用時，可能會增加肝毒性。因此，Macox Plus 300禁止和saquinavir/ritonavir併用（見“禁忌”欄）。

【實驗與診斷的干擾】

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）。Macox Plus 300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Macox Plus 300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

使用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。

腸胃道不適

胃腸道的反應如厭食、噁心、嘔吐、腹部不適及腹瀉。

肝膽疾患

使用使用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瘙癢。蕁麻疹及較嚴重的過敏性皮膚反應亦曾發生，但並不常見。類天疱瘡反應、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

曾有少數接受rifampicin治療的患者曾出現肌無力及肌痛。

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、暈眩及骨節疼痛；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：

血液與淋巴系統失調

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。

腸胃道不適

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、瘙癢、Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis、剝落性皮膚炎、天疱瘡。

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及isoniazid兩者並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、瘙癢、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、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rifampicin：

當Macox Plus 300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。

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】

-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Macox Plus 300：

在健康受試者的藥物動力學研究顯示，不論Macox Plus 300內的兩種成分是以個別劑型同時給藥，或是以Macox Plus 300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這種形式存在。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（dehydrozination）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rifampicin：

尚無人類長期使用Macox Plus 300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】

4~1000錠鋁箔盒裝。

【儲存條件】

於25°C以下乾燥處，避光儲存；應避免孩童取得。

MACLEODS

製造商：Macleods Pharmaceuticals Ltd

廠址：Plot No. 25-27, Survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman - 396210 (U.T.), India

藥商：必拓客有限公司

地址：基隆市信義區仁一路3號底層

修訂日期：Mar. 2019