

祛核-四合膜衣錠

Trac4

衛部藥輸字第026648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	150mg
Isoniazid BP	75mg
Ethambutol Hydrochloride BP	275mg
Pyrazinamide BP	400mg

賦形劑：Shellac, Purified Talc, Providone, Disodium Edetate, Colloidal Anhydrous Silica, Maize Starch, Croscarmellose Sodium, Crospovidone, Calcium stearate, Copovidone, Hypromellose, Castor Oil, Diethyl Phthalate, Titanium Dioxide(E171), Magnesium Stearate

【臨床藥理學】

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則無差異，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、腦膜液與腹水)，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apotryptophanase的酵素的結果。

Ethambutol

服用25公絲/公斤之劑量，經過二至四小時後，ethambutol可達到最高血清濃度每公撮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患者外，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公絲/公斤的劑量，對腎臟功能正常的患者未見有藥物貯積現象，但用於腎臟功能不全患者曾發現顯著的藥物貯積現象。

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。

【抗菌活性】

Rifampin

Escherichia coli、Pseudomonas、Indole negative和indole positive Proteus、Klebsiella、Staphylococcus aureus、Coagulase-negative staphylococci、Neisseria meningitides、Haemophilusinfluenzae、Legionella species、M. tuberculosis、M.kansassi、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.kansassi的一些菌株是具感受性的。

Ethambutol

M. tuberculosis、M. fortuitum、M. kansassi、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。

【適應症】：結核病

【劑量與服用】

成人：Trac4的服用劑量是基於病患的體重。4

病患體重 (Kg)	持續治療期 每日服用Trac4顆數
30-37	2
38-54	3
55-70	4
≥ 71	5*

於餐食1小時前或餐後2小時服用

* ≥ 71Kg的用法用量，宜參見我國疾病管制局結核病診治指引，依國內疾病管制局建議，每日最大劑量為Isoniazid 300mg及 Rifampin 600mg。

【不良反應】

以下是個別成分的不良反應報告：

Rifampin

神經系統：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。

腸胃道：有些患者胃灼熱、胃部不適、厭食、噁心、嘔吐、漲氣、腹痛和腹瀉。

肝臟：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：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：偶爾地搔癢、蕁麻疹、紅疹、類天疱瘡反應、嗜伊紅性白血球過多、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。

新陳代謝反應：BUN和血清尿酸值升高曾經發生。

其他反應：發燒和月經異常曾經發生。

Isoniazid

神經系統：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患（如：酒精中毒者和糖尿病患者），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：噁心、嘔吐和胃部不適。

肝臟：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的病患，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候發生。在多数病例，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歲以下病患罕見發生，但50歲以上病患的發生率是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。

皮膚的：嚴重皮膚不良反應，如:

Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis等

其他反應：風濕性症和全身性紅斑性狼瘡類似症。

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。

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的劑量的患者，則應每月檢查視力。

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的患者，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。

肝膽疾病：服用包括ethambutol等多種藥品病患中曾有發生肝炎、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。

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。

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，甚至在與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，可能導致痛風病患急性發作。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。鐵芽球性貧血症（sideroblastic anemia）是一個罕見、可逆性的反應。曾報告發生抽搐。

【警語與注意事項】

Rifampin

Rifampin不建議使用週期性中斷的療法，患者應被告誡，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的患者，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，病患應該被告知這些可能性。

曾經有報導指出，一些結核病患者接受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、dapsone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。

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。

Isoniazid

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

- 1) 患者同時接受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) 每日飲酒的病患。每日攝取酒精可能與isoniazid肝炎發生率較高有關。
- 3) 當病患患有慢性肝臟疾病，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

Ethambutol與其他抗結核的藥物併用，對胎兒的影響尚不清楚，雖然懷孕患者投與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。

因為安全的使用條件尚未建立，不建議Ethambutol使用在13歲以下孩童。

有腎臟功能低下的病患，需要依據血清中ethambutol的濃度減少劑量，因為此藥的主要排泄路徑是經由腎臟。

視毒性：Ethambutol可能會引起一種特殊且通常具可逆性之視力與辨色力障礙，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，應每個月作視力檢查。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。

【警告和禁忌症】

Rifampin

任何對rifamycins有過敏病史的病患，rifampin皆是禁忌使用。

Isoniazid

早期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，早期對isoniazid過敏反應的病史，包括藥物導致的肝炎。

Ethambutol

已知對ethambutol過敏的病史的患者禁止使用，它也被禁止使用在已知有視神經炎的病患，除非臨床評斷決定也許可使用。

Pyrazinamide

已知患者對pyrazinamide過敏的患者，是禁忌使用pyrazinamide，患者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Trac 4含有pyrazinamide，如果肝細胞損傷的徵候、或高尿酸血症伴隨急性痛風性關節炎出現，Trac4應該被停止治療，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，患者應該改用不包含pyrazinamide的處方療法。

【藥物交互作用】

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、dispyamide、mexiletine、theophylline、cloramphenicol、與anticonvulsants。若這些藥與rifampin同時給藥時需調整rifampin之劑量。患者在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。曾有短暫的溴酚醛酸製劑（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。

【包裝】

4 ~ 1000錠鋁箔盒裝。

【儲存條件】

架儲期2年，25° C以下，避潮。



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：May 2019