

170mm

核准日期：2007年01月18日  
修改日期：2012年08月28日  
修改日期：2015年02月01日  
修改日期：2015年12月01日  
修改日期：2015年12月31日  
修改日期：2017年05月31日

怡诺尼康®

# 乙胺吡嗪利福异烟片（II）说明书

## 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：乙胺吡嗪利福异烟片（II）  
商品名称：怡诺尼康  
英文名称：Ethambutol Hydrochloride, Pyrazinamide, Rifampicin and Isoniazid Tablets (II)  
汉语拼音：Yi'an Biqin Lifu Yiyuan Pian (II)

### 【成份】

本品为复方制剂，其组分为：每片含利福平（C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>）0.15g、异烟肼（C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O）0.075g、吡嗪酰胺（C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O）0.4g、盐酸乙胺丁醇（C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl）0.275g。

### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显橙红色至暗红色。

### 【适应症】

适用于肺结核短程疗法的最初2个月的强化治疗，在此阶段必须每日服用。

### 【规格】

每片含利福平150mg与异烟肼75mg与吡嗪酰胺400mg与盐酸乙胺丁醇275mg

### 【用法用量】

口服。体重30~37kg的患者每日2片，体重38~54kg的患者每日3片，体重55~70kg的患者每日4片，体重71kg以上的患者每日5片，饭前1小时顿服。本品不适用于体重30kg以下的患者。本品应用于抗结核短程疗法的强化治疗阶段，即疗程的起初2个月。根据WHO建议，该阶段之后用利福平和异烟肼继续治疗至少4个月。如果使用本品初期强化治疗被中断，原因包括患者不愿服药或出现禁忌，继续治疗，利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、盐酸乙胺丁醇必须单独服用，因为利福平需要以较低的剂量再次服用。或遵医嘱。

### 【不良反应】

据文献报道如下：

出现频率：常见不良反应：>1/100  
不常见不良反应：≥1/1,000 和 ≤1/1,000  
罕见不良反应：≥1/10,000 和 ≤1/1,000  
极罕见不良反应：<1/10,000

### 利福平连续和间歇治疗过程中的不良反应如下

**血液和淋巴系统失调** 罕见：暂时性白细胞减少，嗜酸性粒细胞增多。在少数情况下，间歇治疗比连续治疗更容易出现血小板减少，血小板减少性紫癜的症状。有报道表明，如果在出现紫癜以后继续服用利福平，会出现脑出血并发生死亡。溶血和溶血性贫血。  
**内分泌失调** 罕见：月经紊乱（极少数情况出现闭经）；引发艾迪生症患者出现危象。

**精神失常** 精神错乱。

**神经系统失调** 常见：疲劳、困倦、头痛、轻度头痛、眩晕。  
罕见：共济失调，肌无力。

**眼部异常** 常见：眼红，并可造成隐形眼镜永久变色。  
罕见：视力障碍。严重症状，例如渗出性的结膜炎。

**胃肠道异常** 常见：厌食、恶心、腹痛和胃胀。  
罕见：呕吐、腹泻、糜烂性胃炎及假膜性结肠炎。

**皮肤及皮下组织异常** 常见：脸红、瘙痒、皮疹、荨麻疹。  
罕见：严重的全身过敏反应，如：剥脱性皮炎、Lyell's 综合症、类天疱疮。

**肝胆异常** 常见：无症状的肝酶增高。  
罕见：肝炎、黄疸、诱导性叶啉病。

**肾脏和泌尿系统异常** 罕见：血尿素氮、尿酸含量增高，急性肾衰引起血红蛋白尿、血尿及慢性间质性肾炎、肾小球肾炎、肾小管坏死。

**一般不良状况** 常见：体液及分泌物如尿液、唾液、泪液、粪便、痰液及汗液可呈橘红色。  
罕见：虚脱、休克、水肿。

### 利福平间歇疗法或停药后恢复治疗的不良反应

当患者使用利福平时，不是按每天的常规用药或暂时中断给药后的恢复治疗，常见“流感样综合症”发生，可能由于免疫病理反应引起的。表现为发热、颤抖、头痛、头晕和肌肉疼痛等。偶可发生血小板减少、紫癜、呼吸困难、哮喘、溶血性贫血、休克和急性肾衰。当利福平暂时停药恢复治疗或利福平给予每周一次剂量（≥25mg/kg）时，这种严重的综合症可能突然发生，而不出现在进行性的“流感样综合症”中。

### 异烟肼的不良反应

**血液和淋巴系统异常** 罕见：嗜酸性粒细胞增多、血小板减少、贫血（血溶性贫血、缺铁性贫血）。  
非常罕见：粒细胞缺乏。

**内分泌异常** 罕见：干扰个别激素的肝脏代谢，导致月经紊乱、男性乳房发育、库兴氏综合症、难以控制的糖尿病、高血糖症、代谢性酸中毒。

**精神异常** 罕见：精神失常、过度兴奋、欣快、失眠。

**神经系统异常** 常见：周围神经炎（常见于剂量大、营养不良、酗酒、慢乙酰化和糖尿病患者）表现为手脚麻木、针刺感。  
罕见：视觉神经损害、抽搐、头晕、头痛、病毒性脑炎、大剂量可提高癫痫病患者癫痫发作的频率。

**胃肠道异常** 常见：恶心、呕吐、上腹部疼痛。

**肝胆异常** 常见：肝功能障碍（通常血清转氨酶水平轻度或一过性增高），常见的前驱症状是食欲不振、恶心、呕吐、疲劳、抑郁和虚弱。  
罕见：肝炎、重度肝炎。

**一般不良状况** 常见：过敏、药疹、发热。  
罕见：过敏、口干、烧心、尿频、风湿、全身性红斑狼疮症、糙皮病、血管炎、淋巴结病变、痤疮。

### 吡嗪酰胺的不良反应

**血液和淋巴系统异常** 罕见：血小板减少、缺铁性贫血、凝血障碍、脾肿大。

**胃肠道异常** 常见：恶心、呕吐、厌食、腹痛。

**肝胆异常** 常见：早期治疗过程中血清转氨酶中度或一过性增高，叶啉病。  
罕见：与剂量有关的严重肝中毒、肝肿大、黄疸。

**肾脏和泌尿系统异常** 常见：高尿酸血症（通常无症状），痛风。  
罕见：慢性间质性肾炎，尿滞留。

**一般不良状况** 常见：过敏、轻度关节痛、肌肉痛。  
罕见：过敏、皮疹、光过敏、荨麻疹、瘙痒、发热、痤疮。

### 乙胺丁醇的不良反应

**血液和淋巴系统异常** 罕见：血小板减少、白细胞减少。

**精神异常** 不常见：幻觉。

**神经系统异常** 不常见：头晕、定向障碍、意识错乱、头痛、不适。  
罕见：外周神经炎（手脚麻木、刺痛、灼痛、虚弱）。

**眼部异常** 罕见：剂量依赖性眼球后视神经炎（视物模糊、眼痛、红绿色盲、失明）。

**胃肠道异常** 不常见：腹痛、食欲不振、恶心呕吐、厌食。

**皮肤及皮下组织异常** 不常见：瘙痒、荨麻疹、皮疹。

**肾脏和泌尿系统异常** 不常见：血尿酸增高，引起痛风急性发作（寒战、关节疼痛、肿胀，尤其是大拇指，踝关节和膝盖）。

**一般不良状况** 罕见：超敏反应（皮疹、发热、关节疼痛）、过敏反应。

### 【禁忌】

- 对利福平、吡嗪酰胺、异烟肼、盐酸乙胺丁醇或任何辅料过敏者禁用；
- 肝功能不正常者、胆道梗阻者、3个月以内孕妇、痛风患者、精神病、癫痫病患者、糖尿病有眼底病变者、叶啉症禁用；
- 严重肾功能不全患者（肌酐清除率 < 30ml/min）禁用；
- 禁忌与伏立康唑和蛋白酶抑制剂联合使用（详见【药物相互作用】）。

### 【注意事项】

#### 警告

由于在人群中存在乙酰胺亚型，所以对具有极快或极慢乙酰胺能力的患者应该分别服用四种药物，从而使异烟肼的剂量易于调整。在使用本品时如果发生严重的急性过敏反应应立即停药，如：血小板减少，紫癜，溶血性贫血，呼吸困难和类似哮喘的症状，休克或肾衰等，在使用利福平治疗极个别的病例中也可能出现这些不良反应，当患者出现上述不良反应时则不应该再服用利福平。

在其它过敏症状出现时也应停药，如：发热或皮肤反应。为安全起见，在治疗过程中不应继续使用或恢复使用利福平。

在使用本品治疗有视力方面缺陷的患者时，应多加注意。建议在开始使用和使用过程中（尤其是使用较高剂量时）应该定期做眼部检查，包括分辨力，颜色辨别和视野的检查。应该记录每位患者在治疗期间所作的视力检查。在临床治疗期间若出现视力疾病应建议患者停止继续使用。

#### 注意事项

本品用药注意事项和利福平，异烟肼，乙胺丁醇和吡嗪酰胺各药品使用中的注意事项相同。

#### 建议患者应不间断治疗。

### 损害肝功能、营养不良、酗酒

利福平，异烟肼，乙胺丁醇，吡嗪酰胺主要在肝脏代谢，故在服用过程中通常会发生转氨酶升高，高于正常范围的上限（ULN）。在刚开始治疗的前几周可能会出现肝功能紊乱，但无需中断治疗，在治疗的第三个月会自然恢复到正常范围。

使用利福平时，虽然常出现轻度转氨酶升高，但黄疸或肝炎却极少见。在同时服用异烟肼和利福平的患者中，碱性磷酸酶升高主要是利福平引起，而转氨酶升高则可能由异烟肼，利福平，吡嗪酰胺分别引起的，或者是三者联合作用而引起的。

肝功能损害的患者在治疗时应当慎用，并严格进行药物监护。在这些患者中应当进行仔细的肝功能监测，尤其是出现血清谷丙转氨酶（SGPT/ALAT）和血清谷草转氨酶（SGOT/ASAT）时，治疗前和治疗中每一周或每两周进行肝功能监测。如果出现肝细胞损害的症状应立即停药。

胆红素和/或转氨酶中度升高不必停止治疗；但在对肝功能反复测试之后，应当对胆红素和/或转氨酶的变化趋势并与患者的临床身体状况联系起来做出判断。

当患者出现黄疸或转氨酶超过其正常范围上限（ULN）的3倍时，建议停止使用异烟肼。为了便于这种临床情况的治疗，应更换复合型药物的本品，而使用单一成份的利福平，异烟肼，吡嗪酰胺或乙胺丁醇。

如果肝功能未能恢复至正常或转氨酶超过正常范围上限的5倍，应当停用利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。为了有利于治疗，应将固定剂量复合制剂的本品更换为单一成份药物制剂。

在使用异烟肼时，对有慢性肝疾病的患者应进行严密的监测。异烟肼可以导致严重的、甚至是致命的肝炎，这一情况可能在使用其治疗后的数月内发生。虽然由于使用异烟肼所导致的肝细胞毒性反应在20岁左右的患者中罕见，但其发生率随着年龄的增长而增加，在50岁以上的患者中发生率可达3%。严密的肝功能监测会使肝细胞毒性反应的发病率降低。应该监测患者和肝炎发生有关的前兆症状，如：疲劳、虚弱、不适、厌食、恶心、呕吐。一旦这些症状出现，或发现肝损害，应立即停止药物治疗。若继续应用本品治疗则可能加重肝损害程度。

慢性肝病患者同慢性酒精中毒和营养不良的患者一样，在使用本品治疗时应尽可能的减少本品对肝脏的损害。如果抗结核治疗是必需的，那么利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇的剂量应该调整，而本品不适用于此类患者。

由于服用高剂量的异烟肼能使营养不良或老年患者维生素B<sub>6</sub>生成不足，故补充维生素B<sub>6</sub>可能是必要的。

### 损害肾功能

严重肾功能不全的患者，异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇清除缓慢，使体内药物浓度升高，不良反应增加，中度肾功能损害的患者（肌酐清除率30~60ml/min）应慎用本品。

### 痛风

有痛风病史的患者在应用吡嗪酰胺、乙胺丁醇时应慎用。服用期间定期检查血尿酸。当患者有痛风性关节炎时应停药。

### 血液病

当延长治疗疗程，以及治疗有肝功能紊乱的患者时，应该做全血细胞检查。一旦出现紫癜或血小板减少时应立即停用利福平。吡嗪酰胺可能会影响凝血时间或血管完整性，告知有咳血症状的患者。

### 糖尿病

已有报道，糖尿病患者服用异烟肼，将增加控制糖尿病病情的难度。

### 癫痫

由于异烟肼和乙胺丁醇有神经毒性作用，故在治疗有癫痫病史患者时，应严密观察。

### 神经病

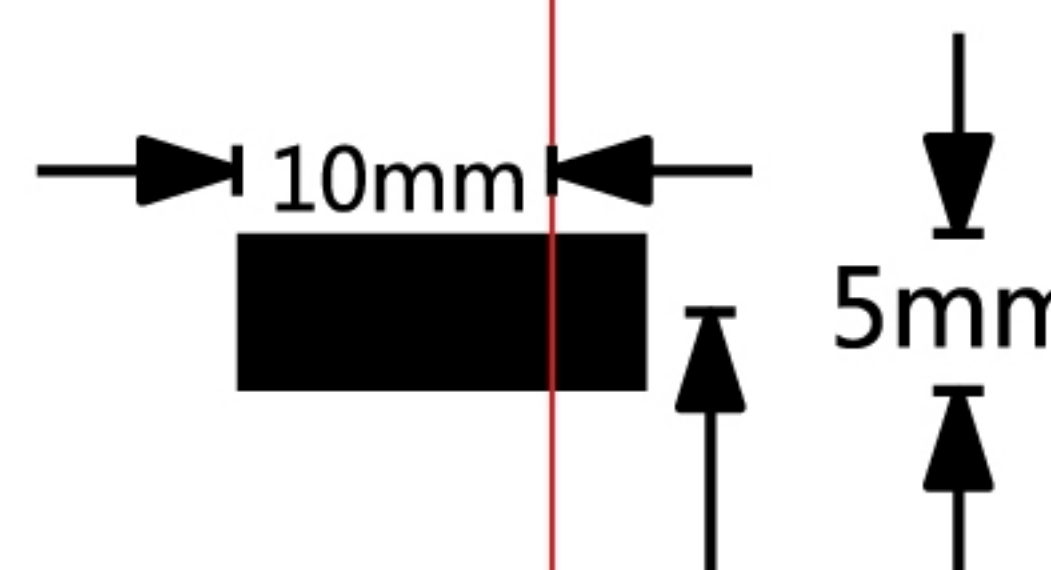
有外周或视神经炎的患者应慎用。当患者有酗酒史时，应定期做神经系统方面的检查。补充维生素B<sub>6</sub>能延缓或降低异烟肼对患者神经系统的损害，尤其是年老和营养不良的患者。维生素B<sub>6</sub>的剂量应在执业医师的指导下用药。

### 避孕

在应用利福平治疗的过程中，应采用另外的非激素法避孕。

### 酒精

在应用本品治疗期间，患者应戒酒。



260mm

200mm

客户名称	沈阳红旗	制作	初永美
产品名称	乙胺吡嗪利福异烟片说明书QS-PM-111(01)-00	校对	任建莹
成品尺寸	260 × 170mm	对此制版是否有改动意见	有 <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/>
电子监管码	条码宽度(mm)	条码高度(mm)	
请对此稿内容进行确认：文字\尺寸\版式\颜色\条码\电子监管码			
客户签字			
制版号	18B-9-067改4	日期	- - -
山东鲁信天一印务有限公司			



实验室检查

在治疗前和治疗过程中应定期做全血细胞计数检查、肝功能检查(SGPT/ALAT,SGOT/ASAT)、肾功能检查和尿酸监测等。在应用乙胺丁醇治疗时,建议做视力检查。

合并用药

利福平是细胞色素 P450 系统的有效诱导剂,可促进合并用药的代谢,使血药浓度降低,药效减弱。如果有能力监测药物在肝脏代谢并进行剂量调整,该药仍可以与利福平合用。本品不适合与下列药物合用: 奈韦拉平、辛伐他汀、口服避孕药和利托那韦(当低剂量用药时,血药浓度会明显降低)。本品会轻度影响服药者的驾驶能力和使用机器的能力。乙胺丁醇引起的精神错乱、定向力障碍、幻觉、眩晕、不适和视觉障碍等不良反应可能影响服药者驾驶和使用机器的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

禁用于妊娠前 3 个月的孕妇。如果药品可能对患者有益,应考虑该治疗方案。只有当对母亲的潜在益处大于对胎儿的潜在风险时,才能使用本品。

利福平

在公布的有限的关于妊娠期使用的临床数据表明,不会增加胎儿致畸的可能性。利福平能透过胎盘。在妊娠期的最后几周使用利福平能导致母体和新生儿的产后出血。动物研究表明剂量≥150mg/kg 时,会出现生殖毒性。

异烟肼

据有限数据显示,本品未出现预期的先天性致畸。能透过胎盘,对幼儿产生神经毒性作用,动物研究表明有生殖毒性。

吡嗪酰胺

未见关于吡嗪酰胺的动物生殖毒性研究,妊娠妇女服用吡嗪酰胺是否对胎儿有损害,尚未证实。

乙胺丁醇

能透过胎盘,并可能导致胎儿的血药浓度为母体的 30%。有限的临床数据表明不会增加人体内胎儿致畸的可能性,动物研究表明有潜在致畸危险。

推荐在妊娠期的最后一个月,母体及分娩后新生儿口服维生素 K,因利福平可导致母体及新生儿出血。

由于异烟肼对幼儿可能产生神经毒性作用,妊娠期间需要补充维生素 B<sub>6</sub>。

利福平,异烟肼,吡嗪酰胺和乙胺丁醇能进入乳汁,但尚未观察到对哺乳婴儿的不良影响。但由于异烟肼和乙胺丁醇在理论上会有神经毒性作用,服药期间建议不要进行哺乳。

【儿童用药】

本品不宜用于儿童。

【老年用药】

老年人往往伴有生理性肾功能减退,故应按肾功能调整用量。或遵医嘱。

【药物相互作用】

其它药物对本品的影响

抗酸药能降低利福平、异烟肼、乙胺丁醇的生物利用度。为避免此种情况的发生,本品应当在服用抗酸药前至少 1 小时服用。皮质激素能够通过促进异烟肼的代谢和 / 或增加肾清除率降低其血药浓度。

本品对其它药物的影响

利福平有很强的细胞色素 P450 系统(CYP450)的诱导作用,细胞色素 P450 系统主要由 CYP3A 和 CYP2C 两个亚族构成,占细胞色素 P450 系统同工酶的 80%。联合用药时,利福平能加速联合应用药物的代谢,这些同时服用的药物部分或全部通过这两种同工酶代谢。而且利福平还能诱导原卟啉 5'-二磷酸-葡萄糖醛酸苷转移酶(它是药物代谢的另一种酶),这将导致同时应用的其它药物的血药浓度低于治疗剂量的血药浓度,使副作用增加或降低疗效。异烟肼能抑制这些药物的代谢导致其血药浓度增高。

而且,利福平和异烟肼可以影响一些药物产生拮抗作用,如: 苯妥英、华法林和茶碱,其净效应不可预测并且可能随时间变化。

主要通过肝脏代谢消除的药物,如果能够监测其血药浓度或不良反应,并且能够适当调整其给药剂量,仍可以和本品合用。服用本品期间及在停止治疗 2 ~ 3 周后应该定期检查。

利福平的作用在酶诱导下,十天内达到峰值,并于停药的两周以后逐渐降低,在使用本品的过程中如果增加了其他药物使用剂量,停药时需要考虑这些因素。

如果要考虑本品对配伍用药浓度是否有影响,可参考如下:

利福平的相互作用

严禁本品与下列药品同时使用: 伏立康唑和蛋白酶抑制剂,但利托那韦在剂量充足或 600mg 每日两次剂量时除外。

本品不宜与下列药品同时使用: 奈韦拉平,辛伐他汀,口服避孕药和利托那韦(当低剂量用药时,血药浓度会明显降低)。

本品与下列药品同时使用时,需要对一些特定参数进行监测或者进行临床监测,如: 钙离子拮抗剂,1a 型抗心律失常药(奎尼丁、达舒平),口服抗凝药,吡咯抗真菌药(伏立康唑除外),丁螺环酮,卡维地洛(由于其在心肌不全和对该症状时的低治疗窗),免疫抑制剂(如环孢素,他克莫司,西罗莫司),氟氮平,皮质类固醇,孕三烯酮,雌激素和结合孕激素替代治疗,氟哌啶醇,甲状腺激素,美沙酮,吗啡,依法韦仑,普罗帕酮,特比萘芬,硫加齐,齐多夫定,唑吡坦,扎米普隆,卡马西平,苯妥英,茶碱,地西洋,洋地黄,氨苯砜,阿托伐他汀,瑞格列奈和磺脲类口服糖尿病药,β 受体拮抗剂(如经肝代谢的美托洛尔,普萘洛尔),氟霉素,克拉霉素,泰利霉素,三环抗抑郁药,对氨基水杨酸,西米替丁,美西律,奈韦拉平,氟伐他汀,罗非考昔,咪达普利,托西普龙。

异烟肼的相互作用

本品与下列药品同时使用时,需要对一些特定参数进行监测或者进行临床监测,如: 麻醉剂,糖皮质激素,酮康唑,苯妥英,吡嗪酰胺,可他夫定,卡马西平,地西洋,乙琥胺,茶碱。

吡嗪酰胺的相互作用

本品与下列药品同时使用时,需要对一些特定参数进行监测或者进行临床监测,如: 丙磺舒,苯磺唑酮。

利福平能够降低口服避孕药的作用,使用本品治疗的病人应使用非激素途径避孕。同时使用抗生素可能使口服伤寒疫苗失活。

应避免食用富含酪氨酸和组氨酸的食物。异烟肼可能会抑制单胺氧化酶和双胺氧化酶。食用酪氨酸(如奶酪,红酒)或者含组氨酸(如金枪鱼)的食物可能会引起头疼,心悸,潮红等症状。

在胆酸放射检查中,利福平可能会延迟胆汁的分泌。

在使用利福平期间,不能使用微生物方法来测定尿酸和氰钴胺(维生素 B<sub>12</sub>)的血药浓度,因为利福平和胆红素和 BSP 竞争。为了避免假阳性反应,在服用利福平前的早晨应该进行 BSP 测试。

【药物过量】

利福平

中毒: 婴幼儿(1 ~ 4 岁)口服 100mg/kg 利福平出现典型性的皮肤症状; 成年人服用 15g 重度中毒,服用 12g 中度中毒,服用 60g 可产生极其严重的中毒。

症状: 胃肠道不适、呕吐、盗汗、呼吸困难、癫痫、肾衰、肝功能不全、意识错乱、全身瘙痒、皮肤和尿液呈橘红色、面部水肿、肺水肿。

处理: 洗胃,洗胃后给予活性炭,以吸收胃肠道内残余的利福平; 对症治疗; 肾衰时需要透析。

异烟肼

中毒: 酒精可诱发毒性反应。婴幼儿的致死剂量是 80 ~ 150mg/kg; 15 岁少年服用 5g 致命性中毒; 8 岁儿童服用 900mg 中度中毒; 3 岁儿童服用 2 ~ 3g 严重中毒; 15 岁少年服用 3g,成年人服用 5 ~ 7.5g 可产生极其严重的中毒。

症状: 典型症状是癫痫和代谢性酸中毒、尿酮、高血糖; 眼眶肌阵挛、头晕、耳鸣、震颤、反射亢进、意识错乱、幻觉; 呼吸抑制、窒息; 心动过速、心率失常、高血压; 恶心呕吐、发热、横纹肌溶解、弥散性血管内凝血、高血糖、高血钾、肝脏受损。异烟肼的剂量超过 10mg/kg 可影响外周神经系统,损害病人的驾驶或操作机械的能力。

处理: 无癫痫发作史的患者洗胃,洗胃后给予活性炭吸附残余的异烟肼。收集到的血液应立即做血气、离子、尿素氮、血糖的含量测定。出现癫痫发作和代谢性酸中毒时,每克的异烟肼给予维生素 B<sub>1</sub> 克; 癫痫发作和异烟肼给药剂量不确定时,用 5 克的维生素 B<sub>6</sub> 静脉注射; 无癫痫症状,预防给予维生素 B<sub>6</sub> 2 ~ 3 克,静脉注射。为减轻血管刺激,维生素 B<sub>6</sub> 用前稀释,并且药物用输液泵或注射泵在 30min 内注入体内,必要时重复给予维生素 B<sub>6</sub>。安定可增强维生素 B<sub>6</sub> 的作用,可单独使用高剂量的安定治疗癫痫发作。严重病例有呼吸抑制,及时抢救; 纠正代谢性酸中毒和离子紊乱; 利尿,严重中毒时进行血液透析; 对症治疗。

吡嗪酰胺

肝功能异常、高尿酸血症。

乙胺丁醇

食欲不振、胃肠道紊乱、发热、头痛、头晕、意识错乱、幻觉。

【药理毒理】

药理作用:

利福平是利福霉素类的杀菌剂; 异烟肼,吡嗪酰胺和乙胺丁醇是抗结核杀菌剂。

作用机制

利福平: 体内外试验证明,本品对结核分枝杆菌和其它非典型性结核分枝杆菌均有明显的杀菌作用; 对微生物体的细胞内外均有杀菌作用; 本品抑制敏感菌株的 DNA 依赖性 RNA 多聚酶,但不影响宿主细胞的酶系统。

异烟肼: 对快速繁殖的结核分枝杆菌有很强的杀菌作用,其作用机制可能主要是抑制分枝菌酸的合成,分枝菌酸是分枝杆菌细胞壁的重要组成部分。

吡嗪酰胺: 其确切的作用机制尚不清楚,体内外研究证明吡嗪酰胺仅在微酸性(pH 5.5)的条件下具有抑菌和杀菌作用。

乙胺丁醇: 作用机理尚未完全阐明,本品可渗入分枝杆菌体内干扰 RNA 的合成,从而抑制细菌增殖,本品只对生长繁殖期的分枝杆菌有效。

微生物敏感性

在体外利福平浓度为 0.005 ~ 0.2 μg/ml 时,抑制分枝杆菌的生长; 体外试验表明,本品能增强链霉素和异烟肼的活性,但对乙胺丁醇的活性无影响。

异烟肼对“静止期”细菌有抑菌作用,“快速增殖期”细菌有杀菌作用; 抗结核的最低浓度为 0.025 ~ 0.05 μg/ml。

吡嗪酰胺的 MIC 是 12.5 ~ 20 μg/ml。

乙胺丁醇各种剂型的 MIC 是 0.5 ~ 2 μg/ml。乙胺丁醇的抗菌作用可延迟 24 小时,其抑菌作用强度可能由于药物接触时间有关,而不是增加药物浓度。

毒理研究:

利福平

雌性小鼠服用大剂量(临床最大剂量的 2 ~ 10 倍)利福平 1 年,可观察到小鼠肝脏癌细胞显著增多,其它种系的小鼠和大鼠的研究中没有发现致癌性。

研究表明,本品对细菌、小鼠体内无致突变性; 用本品进行血细胞培养发现染色体增高; 有研究报告,本品对家兔、小鼠、大鼠、豚鼠、体外淋巴细胞和人有免疫抑制作用。

妊娠期大鼠、小鼠和家兔每日剂量超过 150mg/kg,可发生非特异性的胚胎毒; 相同剂量可增加大鼠和小鼠的脊柱分裂和唇裂现象。

异烟肼

本品有较弱的遗传毒性。在形成毒性代谢物吡嗪酰胺和乙酰吡嗪酰胺的过程中产生前诱变剂; 服用本品后淋巴细胞没有发现染色体的变化,但在联合用药时,染色体出现变化的频率增加。本品是否能诱发动物畸胎尚有争议,但有研究证明本品具有胚胎毒作用,没有报道其在生殖方面的作用。少数资料显示小鼠以多种方式用药后可引起有肿瘤,但有证据表明人体抗结核的治疗剂量和预防剂量无致癌性。

吡嗪酰胺

本品对大鼠和雌性小鼠无致癌作用,在 Ames 细菌试验中,本品无诱变作用,但可诱发人淋巴细胞染色体畸变。

乙胺丁醇

本品是否有遗传毒性尚有争议(人淋巴细胞培养试验结果阴性,大鼠细胞核试验结果阳性)。小鼠同时服用本品和亚硝酸钠,淋巴瘤和肺癌的发生率提高,而单用本品对癌症发生率无影响。

在小鼠的生殖毒性研究中,服用高剂量本品后动物可出现兔唇、脑畸形和脊柱畸形; 大鼠和家兔服用高剂量的本品后,在其后代中偶尔会发生颈椎畸形、独眼、短肢缺陷、唇裂和兔唇现象。

【药代动力学】

利福平

利福平空腹吸收好,进食后服药可使药物吸收速度和程度降低。2h 血浆药物浓度达到峰值,吸收后广泛分布于全身; 除脑膜炎时,脑脊液中药物浓度较低。本品的表现分布容积大约是 55L,蛋白结合率高达 80%。本品去乙酰化反应后,成为活性代谢物去乙酰利福平。本品及其代谢物主要经胆汁排泄,且本品有肠肝循环。大约有 10% 的原型药物经尿排出。

本品的血浆消除半衰期为 3 ~ 5h,多次给药后半衰期缩短,为 2 ~ 3h。由于自身的肝酶诱导作用,利福平服药 6 ~ 10 天后消除率有所增加。大剂量服用本品,由于胆道的排泄达到饱和,排泄可能延缓。

异烟肼

口服吸收快,进食后服用本品吸收的速度和程度均有所降低。1 ~ 2h 后血药浓度达到峰值,吸收后异烟肼广泛分布于全身液体和组织中,表现分布容积约是 43L; 蛋白结合率低,仅 0 ~ 10%。本品经 N-乙酰转移酶乙酰化为乙酰异烟肼,然后再生物转化为异烟酸和单乙酰肼,单乙酰肼有肝毒性。本品乙酰化的速度受遗传因素的影响,慢乙酰化者常有肝脏中 N-乙酰转移酶缺乏,大约 50% 的白种人和非洲印第安人属于慢代谢型; 绝大多数的爱斯基摩人和日本、中国、越南等亚洲人属于快代谢型。

通常本品的半衰期是 1 ~ 4h,但由于乙酰化速度的不同,其变化范围可在 0.5 ~ 6h。将近 75% ~ 95% 的异烟肼在 24h 内经肾脏排出,大部分为无活性的代谢物 N-乙酰异烟肼和异烟酸。

吡嗪酰胺

口服后在胃肠道吸收迅速而完全,进食对吸收无影响。成人 1 ~ 2h 后血药浓度达到峰值,儿童达峰时间为 3h。本品经微粒体脱氨基酶水解为一种活性代谢物一吡嗪酸,接着由黄嘌呤氧化酶羟基化为 5-羟吡嗪酸。本品主要以代谢物的形式经肾脏排出,仅有 3% 经尿以原型药的形式排出。血浆半衰期大约是 10h。

乙胺丁醇

口服吸收良好,生物利用度接近 80%,进食不影响其吸收。2 ~ 4h 血药浓度达到高峰,广泛分布于全身组织和液体中(脑脊液除外),但结核性脑膜炎的患者脑脊液中的药物浓度可达治疗值。红细胞的药物浓度可为血浆药物浓度的 2 ~ 3 倍,蛋白结合率低,仅为 20% ~ 30%,表现分布容积约是 20L。本品主要经肝脏代谢,约 15% 代谢为无活性代谢物。半衰期 3 ~ 4h,但肾功能不全的患者半衰期可达 8h。24h 内约有 80% (至少 50% 的原型药和将近 15% 无活性代谢物)经肾脏排泄,在粪便中以原型排出约有 20%。

特殊人群用药

利福平

肾功能不全的患者,每日 600mg(10mg/kg)可使药物的消除半衰期延长,导致药物蓄积。利福平不能经血液透析而消除。

肝功能不全的患者,血浆药物浓度增高,消除半衰期延长。

异烟肼

慢乙酰化代谢伴有肾功能不全的患者,可能会发生异烟肼的药物累积,应该监测异烟肼的血药浓度,必要时,减少剂量。肝功能障碍的患者,异烟肼的消除半衰期延长。

吡嗪酰胺

肝硬化患者本品的清除率显著降低,半衰期延长,吡嗪酸(主要的代谢物)的 AUC 提高三倍。本品对肾功能不全患者的药物代谢未见报道,可通过血液透析清除本品。

乙胺丁醇

本品在肾功能不全患者体内消除半衰期延长,需要调整剂量。本品不能通过血液透析清除。

【贮藏】

遮光,密封,在干燥处保存。

【包装】

- (1)铝塑泡罩包装,6 片 / 板; 复合膜包装,5 板 / 袋; 纸盒包装,1 袋 / 盒。
(2)铝塑泡罩包装,6 片 / 板; 复合膜包装,5 板 / 袋; 纸盒包装,2 袋 / 盒。
(3)铝塑泡罩包装,6 片 / 板; 复合膜包装,5 板 / 袋; 纸盒包装,3 袋 / 盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

《中国药典》2015 年版 二部

【批准文号】

国药准字 H20051903

【生产企业】

企业名称: 沈阳红旗制药有限公司
生产地址: 沈阳市浑南新区新络街 6 号
邮政编码: 110179
电话号码: (024)23786260 23786261
传真号码: (024)23786263
网 址: www.hongqi-pharma.com

Table with 4 columns: 客户名称 (沈阳红旗), 产品名称 (乙胺吡嗪利福异烟片说明书QS-PM-111(01)-00), 成品尺寸 (260x170mm), 电子监管码 (条码宽度/高度), 客户签字, 制版号 (18B-9-067改4), 日期, 制作 (初永美), 校对 (任建莹), 对此制版是否有改动意见 (有/无), 山东鲁信天一印务有限公司