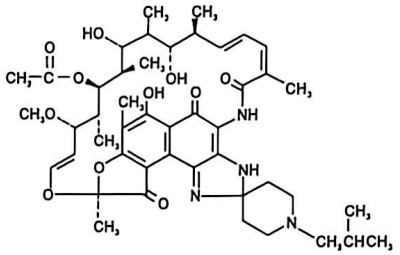
核准日期：2008年02月21日
修改日期：2020年01月02日

利福布汀胶囊说明书

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：利福布汀胶囊
英文名称：**Rifabutin Capsules**
汉语拼音名：**Lifubuting Jiaonang**
【成　　份】本品主要成份为利福布汀。
化学名称：4-N-异丁基螺哌啶利福霉素S。
化学结构式：
分子式：$C_{46}H_{62}N_4O_{11}$。
分子量：847.02。
【性　　状】本品为胶囊剂，内容物为紫红色粉末。
【适 应 症】与其他抗结核药联合用于分枝杆菌感染所致疾病如结核及鸟-胞内分枝杆菌复合体(MAC)感染。
【规　　格】每粒含利福布汀0.15g。
【用法用量】口服，每次服0.15g-0.3 g；每日1次。推荐剂量：
1.MAC感染：0.3g，每日1次，如有恶心、呕吐等胃肠道不适者，可改为0.15g/次,2次/天，进食同时服药可减轻胃肠道反应；
2.结核：0.15g-0.3g/次，1次/天；
3.严重肾功能不全者(肌酐清除率＜30ml/min)：剂量减半。
请在医生指导下用药。
【不良反应】国外临床研究表明：利福布汀胶囊具有良好的耐受性。利福布汀组有16%的患者由于不良反应停止治疗，而安慰剂组为8%。停用利福布汀的主要原因有：皮疹（4%）、胃肠道耐受性差（3%）、嗜中性白血球减少症（2%）。
下表列出在利福布汀治疗患者中，发生率大于或等于1%的不良反应。

临床不良反应 利福布汀组发生率≥1%的不良反应			
不良反应		利福布汀（n=566）%	安慰剂（n=580）%
全身	腹部疼痛	4	3
	乏力	1	1
	胸痛	1	1
	发烧	2	1
	头痛	3	5
	疼痛	1	2
消化系统	厌食症	2	2
	腹泻	3	3
	消化不良	3	1
	嗳气	3	1
	肠胃气胀	2	1
	恶心	6	5
	恶心和呕吐	3	2
	呕吐	1	1
肌骨骼系统	肌痛	2	1
神经系统	失眠	1	1
皮肤及附属物	皮疹	11	8
特异感官	味觉异常	3	1
泌尿生殖器系统	尿液变色	30	6

利福布汀组发生率＜1%的不良反应。
综合分析临床研究中得到的数据，利福布汀可能是引起下列不良反应的主要原因(尽管这些不良反应发生率小于1%)：流感样症状、肝炎、溶血、关节痛、肌炎、胸部紧迫或疼痛并伴有呼吸困难、皮肤变色。
在服用利福布汀的患者中，以下不良反应事件出现了一例或者更多,但是没有建立起相应的病源学规律：癫痫发作、皮肤感觉异常、失语症、思维混乱、心电图非特异性T波变化。据报道,当口服利福布汀剂量达到1050-2400mg/天时，观察到了全身的关节痛和眼色素层炎。停药后这些不良反应消失。
下表列举了临床实验中被认为是实验室异常的试验数据发生的比例。

发生实验室异常病例的比例，%			
实验室异常		利福布汀（n=566）%	安慰剂（n=580）%
化学检验：	碱性磷酸酶增加[1]	<1	3
	SGOT[2]（血清谷草转氨酶）增加	7	12
	SGPT[2]（血清谷丙转氨酶）增加	9	11
血液学检验：	贫血症[3]	0	7
	嗜曙红细胞过多	1	1
	白血球减少症[4]	17	16
	嗜中性白血球减少症[5]	25	20
	血小板减少症[6]	5	4

包括如下列出的毒性等级：
1 所有值＞450U/L　　2 所有值＞150U/L
3 所有血色素值＜8.0g/dL　　4 所有WBC值＜1500/mm³
5 所有ANC值＜750/mm³　　6 所有血小板计数＜50000/mm³
服用利福布汀组患者嗜中性白血球减少症发病率明显高于安慰剂组（p=0.03）。尽管利福布汀治疗组血小板减少症发生率很低,但在极少数病例中利福布汀直接与血小板减少症相关。在临床实验中,一例患者由于服用了利福布汀，导致形成了血栓性血小板功能不全性紫癜。

当单独使用利福布汀300mg/天用于预防HIV感染人群的MAC时,甚至联合服用氟康唑和/或大环内酯类抗生素时，眼色素层炎都很少出现。但是大剂量利福布汀并联合使用上述药物时，眼色素层炎发病率将会提高。

轻度到重度症状的眼色素层炎患者使用皮质类固醇和/或散瞳剂滴眼液处理即可,但是有些重度病例要在几周后症状才会消失。

当出现眼色素层炎时，建议临时停止服用利福布汀，并进行眼科学评价。对大多数轻度病例，可以重新服用利福布汀，然而，如果症状再次出现，必须停用利福布汀。

【禁　　忌】对利福布汀及其它利福霉素类过敏的患者禁用。

【注意事项】警告：

利福布汀胶囊不能用于活动性肺结核患者鸟-胞内分枝杆菌复合体感染的预防。活动性肺结核病人单独服用利福布汀有可能导致肺结核发展成为对利福布汀和利福平都具有耐药性。没有证据表明利福布汀可以有效预防结核杆菌。

其他注意事项：

1.由于利福霉素类对肝药酶有诱导作用,可能导致肝功能异常,应用本品过程中应定期检查肝功能。

2.本品可能导致白细胞和血小板数减少,应用本品过程中应定期进行血常规检查。

3.偶见肌炎和眼色素层炎,如病人发现与这些疾病有关的症状应及时告诉医生。

4.患者服用本品后,大小便、唾液、痰液、泪液等可呈橙红色。

5.可能影响口服避孕药的功效,服药期间采用其他方法避孕.

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1.孕妇用药：尚无充分的孕妇临床研究资料，但在使用利福布汀进行的动物研究实验中，可观察到利福布汀导致胎儿骨骼异常、生育能力降低。因动物的生殖毒性研究并不常常预测人的反应，在孕妇中使用利福布汀对婴儿存在一定的潜在风险。

2.哺乳期妇女用药：尚不清楚利福布汀是否经人乳分泌。由于许多药物可经人乳分泌，而对哺乳婴儿产生不良作用，应权衡药物对母体的重要性来决定是停止哺乳还是停止用药。

【儿童用药】利福布汀对儿童的安全性和有效性资料还未建立，有限的临床资料显示儿童的不良反应种类跟成年人相似，包括：白细胞减少、中性粒细胞减少、皮疹等。另外,在HIV阳性儿童患者用药期间，眼角存在一些眼角沉降物，但对视觉没有损伤。还没有证据证明对儿童使用大于5mg/kg/天的用量有更好疗效，因此儿童用药应按体重调整剂量，一般不超过5mg/kg。同时，为减轻胃肠道反应,利福布汀可以在进食时服用。

【老年用药】尚无足够数据证明65岁及以上的老年患者对利福布汀的反应是否同于年轻人。但对老年患者用药时，剂量选择应当更慎重，从最低剂量开始。同时在用药过程中应增加对肝、肾及心脏功能的监测频数，同时注意合并疾病及合并用药。

【药物相互作用】利福布汀对CYP3A酶有诱导作用，因此可能降低如伊曲康唑、克拉霉素、沙奎那韦、氨苯砜、甲氧卞氨嘧啶等经CYP3A酶代谢的药物的血药浓度，从而降低其疗效；另一方面，对CYP3A酶有抑制作用的药物如氟康唑、克拉霉素等会使利福布汀的血药浓度升高,增加不良反应发生的危险。因此利福布汀避免与上述药物同时服用,必须用药时，应注意调整药物剂量。逆转录病毒抑制剂如地拉夫定、印地那韦、奈非那韦、利托那韦等与利福布汀联合用药时均存在相互作用，这些药物会增加利福布汀的血药浓度，如合并用药，应注意调整利福布汀剂量。对口服避孕药，利福布汀会将通过诱导乙炔基雌二醇和炔诺酮的代谢，降低其功效，建议服用利福布汀时变更避孕方法。

【药物过量】尚无利福布汀药物过量的任何经验，但临床上可借鉴处理利福霉素类药物的经验来处理。由于利福布汀主要不是通过尿液排泄（小于10%的原药）,所以当患者出现利福布汀药物过量时，不建议使用血液透析或强迫排尿的方式来增加利福布汀原药的系统性消除。

【药理毒理】

药理作用

利福布汀是一种半合成利福霉素类药物，抑制埃希氏菌属和枯草杆菌等易感菌株中而不是哺乳动物细胞依赖的DNA的RNA聚合酶。与利福平相似，利福布汀在抑制埃希氏菌属大肠杆菌的时候，不抑制这种RNA聚合酶。目前还不清楚利福布汀是否抑制组成 MAC（鸟-胞内分枝杆菌复合体）的分枝杆菌和鸟胞内分枝杆菌中的依赖的DNA和RNA聚合酶。

毒理研究

遗传毒性：用利福布汀敏感或耐受的菌株进行细菌致突变试验，无致突变作用。

生殖毒性：雄性大鼠给予利福布汀160mg/kg（相当于人推荐日剂量的32倍），对生育力有损伤。大鼠和兔给予利福布汀200mg/kg(相当于人推荐日剂量的40倍),未见到致畸胎作用。大鼠在200mg/kg,降低大鼠的生育力。大鼠给予利福布汀40mg/kg(相当于人推荐日剂量的8倍)，胎儿的骨骼数增加。兔给予利福布汀80mg/kg(相当于人推荐日剂量的16倍),引起母体毒性和骨骼异常。尚无充分和严格控制的孕妇临床研究资料。因动物的生殖病毒性研究并不常常预测人的反应，只有当其潜在利益大于对胎儿的潜在危险性时，孕妇才可以用利福布汀。

致癌性：小鼠给予本品180mg/kg/d，或相当于人推荐日剂量的36倍时,无致癌性。大鼠给予本品60mg/kg/d，或相当于人推荐日剂量的12倍时，无致癌性。

【药代动力学】

据国外文献资料报道：9名健康志愿者单次口服0.3g利福布汀，在胃、肠道吸收迅速，在3.3小时血浆浓度达到峰值，Cmax375ng/ML，绝对生物利用度约为20%,通过尿液放射检测证实53%以上通过胃肠道吸收，高脂肪食物能减慢本品的吸收速度，但不影响其吸收量；利福布汀脂溶性高，能广泛的分布于组织细胞中，小鼠和人体实验均表明组织细胞浓度远远高于血浆浓度，口服利福布汀12小时后肺组织浓度达血浆浓度的6.5倍；本品清除缓慢，平均半衰期为45小时，53%以代谢物的形式从尿液排出，30%通过粪便排泄。与健康成年人相比，老年人（＞70岁）的稳态血药浓度变异性大,肾功能不全患者服药后曲线下面积（AUC）较其他患者有不同程度的增高,因此对肌酐清除率＜30mL/min的患者应降低剂量。

【贮　　藏】密封，在凉暗干燥处保存（不超过20℃）。

【包　　装】药品包装用铝箔/药用PVC硬片，10粒/板，2板/小盒。

【有 效 期】暂定24个月。

【执行标准】YBH05812007

【批准文号】国药准字H20070296

【上市许可持有人】四川明欣药业有限责任公司

【上市许可持有人地址】成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园青啤大道1069号

【生产企业】

企业名称：四川明欣药业有限责任公司

生产地址：成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园青啤大道1069号

邮政编码：611130 电话号码：028-82762664 传真号码：028-82762685 网址：Http://www.scmx.cn