



永信
達比黴素 注射劑
Tapimycin Injection Yung Shin

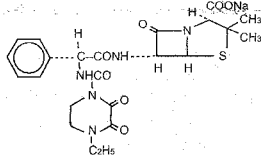
【產品描述】

成分：每一小瓶含：

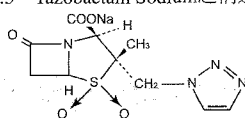
Piperacillin Sodium Equivalent to Piperacillin 2g, 4g
Tazobactam Sodium Equivalent to Tazobactam
250mg, 500mg

Tapimycin為一複方抗菌注射劑，其成分為含半合成抗生素Piperacillin Sodium以及β-Lactamase抑制劑Tazobactam Sodium，可供靜脈給藥之製劑。

Piperacillin Sodium為D(-)-α-aminobenzylpenicillin之衍生物，化學名稱為Sodium(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxyamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate，分子式為C₂₃H₂₆N₅NaO₇S，而分子量為539.5。Piperacillin Sodium之構造式如下：



Tazobactam Sodium為青黴素主核之衍生物，為青黴素酸之硫化物。其化學名稱為Sodium (2S,3S,5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-Triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate-4,4,-dioxide。分子式為C₁₀H₁₁N₄NaO₅S，分子量為322.3。Tazobactam Sodium之構造式如下：



Tapimycin, Piperacillin/Tazobactam靜脈複方注射劑，為白色或類白色之滅菌粉末，含Piperacillin和Tazobactam鈉鹽，分裝於玻璃小瓶。本產品不含賦形劑或防腐劑。每瓶2.25公克或4.5公克裝的Tapimycin，含有可供足量抽取之Piperacillin Sodium相當於2公克或4公克的Piperacillin以及Tazobactam Sodium相當於0.25公克或0.5公克的Tazobactam。Tapimycin含Piperacillin之單鈉鹽，以及Tazobactam的單鈉鹽。本複方產品每一公克的Piperacillin含有總量2.35毫當量（54毫克）的鈉離子。

【臨床藥理學】依文獻刊載

Piperacillin及Tazobactam的最高血清濃度在Tapimycin靜脈輸注後可立即達到。

Piperacillin的血清濃度在Tapimycin靜脈輸液達30分鐘後，與單獨注射Piperacillin同等劑量所達之濃度相同。而注射2.25公克，3.375公克，4.5公克的Piperacillin/Tazobactam後，Piperacillin的平均最高血清濃度為134，242及298微毫克/毫升(μg/mL)；而Tazobactam的平均最高血清濃度則為15，24及34微毫克/毫升(μg/mL)。

每隔六小時靜脈輸液Tapimycin 2.25公克以及4.5公克達30分鐘，Piperacillin及Tazobactam的穩定狀態血清濃度與其第一劑時所達濃度相同。

每六小時輸液達30分鐘後之穩定狀態血清濃度請參表（一）。對健康受試者，在單劑或多劑注射Tapimycin後，其血清中Piperacillin及Tazobactam的半衰期由0.7至1.2小時不等，並不受劑量多寡或注射的速率所影響。

Piperacillin會代謝為對微生物略微有效的去乙酰代謝物。Tazobactam則代謝成單一代謝物但不具藥理及抗菌效力。Piperacillin以及Tazobactam均由腎絲球過濾及腎小管排出。Piperacillin中有68%以原型自尿中迅速排出。Tazobactam及其代謝物主要自腎臟排出，給藥量之80%以原型排出，其餘則以其單一代謝物排出。Piperacillin，Tazobactam以及去乙酰Piperacillin也由膽汁排出。

Piperacillin及Tazobactam兩者各約30%與血清蛋白結合。Piperacillin或Tazobactam之蛋白結合量並不會受二者之間的互相影響。

而Tazobactam代謝物之蛋白結合量可略而不計。

Piperacillin及Tazobactam可廣泛分佈於組織以及體液中，包括小腸黏膜、膽囊、肺、女性生殖組織（子宮、卵巢、及輸卵管）、組織間液、以及膽汁等。組織內的平均濃度一

般為血清中平均濃度的50~100%。對於非腦膜發炎的受試者，一如其他青黴素一樣，Piperacillin及Tazobactam分佈至腦脊髓液之濃度很低。

給予單一劑量的Piperacillin/Tazobactam之後對腎功能不全的人，Piperacillin及Tazobactam的半衰期會隨肌氨酸酐廓清率之下降而延長。當腎臟肌氨酸酐廓清率低於每分鐘20毫升(20mL/min)時，與腎功能正常之受試者比較，Piperacillin半衰期會延長二倍，而Tazobactam半衰期會延長四倍。對接受Tapimycin每日通常推薦劑量的病患，當其肌氨酸酐廓清率低於40mL/min時，Tapimycin之劑量宜多調整。（對治療腎功能不全之病人，請參考「用法、用量」欄中個別之推薦用量）

血液透析可排除30~40% Piperacillin/Tazobactam的劑量，以及以Tazobactam的代謝物型態，另外多排除5% Tazobactam的劑量。腹膜透析約可排除6%的Piperacillin，以及21%的Tazobactam，其中16%的Tazobactam是以其代謝物型態排除。對進行血液透析治療的病人，其推薦劑量可參考「用法、用量」欄。對肝硬化的病人與健康成人比較，Piperacillin及Tazobactam之半衰期各延長25%及18%，但並不因此差異而需要調整Tapimycin的劑量。

表一

每六小時Piperacillin/Tazobactam靜脈輸液達30分鐘之成人穩定狀態之平均血清濃度

Piperacillin/		Tazobactam劑量			
可評估		表一			
人數		血清濃度** (mcg/mL)	AUC** (mcg-hr/mL)		
		30分	1小時	2小時	

Piperacillin/c	可評估				
Tazobactam劑量	人數	30分	1小時	2小時	
2.25g	8	134 (14)	57(14)	17.1 (23)	
3.375g	6	242 (12)	106 (8)	34.6 (20)	
4.5g	8	298 (14)	141(19)	46.6 (28)	

Piperacillin/c	可評估				
Tazobactam劑量	人數	3小時	4小時	6小時	AUC0-6
2.25g	8	5.2 (32)	2.5 (35)	0.9 (14)a	131(14)
3.375g	6	11.5 (19)	5.1 (22)	1.0 (10)	242(10)
4.5g	8	16.4 (29)	6.9 (29)	1.4 (30)	322(16)

Tazobactam					
		血清濃度** (mcg/mL)	AUC** (mcg-hr/mL)		
		30分	1小時	2小時	

Piperacillin/c	可評估				
Tazobactam劑量	人數	30分	1小時	2小時	
2.25g	8	14.8 (14)	7.2 (22)	2.6 (30)	
3.375g	6	24.2 (14)	10.7 (7)	4.0 (18)	
4.5g	8	33.8 (15)	17.3 (16)	6.8 (24)	

Piperacillin/c	可評估				
Tazobactam劑量	人數	3小時	4小時	6小時	AUC0-6
2.25g	8	1.1 (35)	0.7(6)b	<0.5	16.0(21)
3.375g	6	1.4 (21)	0.7(16)a	<0.5	25.0 (8)
4.5g	8	2.8 (25)	13 (30)	<0.5	39.8(15)

**括弧內為變異係數(Coefficients of Variation)

a. N = 4 b. N = 3 c. Piperacillin及Tazobactam合併給藥

【微生物學】依文獻刊載

Piperacillin Sodium展現其殺菌力是靠抑制細菌之中隔形成以及細胞壁合成。體外實驗中，Piperacillin可對抗多種革蘭氏陽性及陰性需氧菌及厭氧菌。Tazobactam Sodium本身極少有內生性之微生物效力，乃由於其對青黴素結合蛋白之結合率甚低的緣故，為Richmond-Sykes第三類(Bush Class 2b & 2b')青黴素酶及頭孢子素酶之β-lactamase抑制劑。其對第二類及第四類(2a & 4)青黴素酶的抑制力則各有差異。在推薦劑量療程中所達到的Tazobactam濃度，Tazobactam不會誘發染色體為媒介之青黴素酶。

在體外試驗及臨床感染症中，除Piperacillin具感受性之菌株，Piperacillin/Tazobactam亦有效外，下列對Piperacillin起抗藥性之大部份β-lactamase產生菌株，Piperacillin/Tazobactam仍顯示有效。臨床感染症如「適應症」及「用法、用量」欄中所述。

革蘭氏陽性需氧菌：

Staphylococcus aureus（非Methicillin/Oxacillin抗藥菌種）

革蘭氏陰性需氧菌：

Escherichia coli

Haemophilus influenza（非Ampicillin抗藥之無β-Lactamase菌株）

革蘭氏陰性厭氧菌：

Bacteroides fragilis group (B. fragilis, B. ovatus, B. thetaio

aericanus或B. vulgatus)

下列在體外實驗已有資料可查；但其臨床意義尚需進一步證實。對下列微生物之大部份菌株(≥90%)，Piperacillin/Tazobactam在體外試驗中，顯示其最低抑菌濃度(MIC's)為

16 μ g/mL或更低 (對Haemophilus species其MIC's則為1 μ g/mL或更低, 對Staphylococcus species其MIC's則為8 μ g/mL或更低); 不過Piperacillin/Tazobactam在治療由此類微生物引起之臨床感染之安全性及有效性尚待充分以及控制良好之臨床試驗數據加以確立。

革蘭氏陽性需氧菌:

Enterococcus faecalis +

Staphylococcus epidermidis (非Methicillin/Oxacillin抗藥菌株)

Streptococcus agalactiae +

Streptococcus pneumoniae+

Streptococcus pyogenes+

Viridans group Streptococci+

革蘭氏陰性需氧菌:

Klebsiella Oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morazella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis+

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

革蘭氏陽性厭氧菌:

Clostridium perfringens

革蘭氏陰性厭氧菌:

Bacteroides distasonis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella melaninogenica (以前稱為Bacteroids melaninogenicus)

+此類菌株不產生 β -Lactamase, 因此對Piperacillin單一成分, 即有感受性

【敏感性試驗】依文獻刊載

稀釋測定技術

為用來測定最低抑菌濃度(MIC)之一種定量方法, 以供可再現性估計細菌對抗菌成分之感受性。該標準方法之一為使用稀釋測定法 (肉湯、瓊脂或微稀釋) 或使用與Piperacillin/Tazobactam標準粉末相當量之方法。MIC值應由Piperacillin系統稀釋加固定濃度(4 μ g/mL)之Tazobactam來測定。MIC值應依下列準則判讀:

對Enterobacteriaceae:	MIC (μ g/mL)	判讀準則
	≤ 16	具感受性(S)
	32-64	具中度感受性(I)
	≤ 128	具抗藥性(R)

對Haemophilus species:

	MIC (μ g/mL)	判讀準則
	≤ 1	具感受性(S)
	≥ 2	具抗藥性(R)

對Staphylococcus species:

	MIC (μ g/mL)	判讀準則
	≤ 8	具感受性(S)
	≥ 16	具抗藥性(R)

若試驗報告為具感受性(S)時則表示該抗菌成分通常在血液可達到之濃度下, 該病原菌可以受到抑制。若試驗報告為具中度感受性(I)時, 則表示該結果尚待確定, 而且如果該微生物對其他臨床上用藥劑並未顯示具有充分之感受性時, 則該項感受性試驗應予重作。本判讀類別表示當本藥在生理上有集中分佈於某身體部位之特性, 或在本藥可以高劑量使用之狀況時, 則具有其臨床適用性。本判讀類別亦提供一緩衝區以防因某些微細而不能控制的技術因素而引起判讀上的重大差異。若試驗報告為具抗藥性(R)時, 則表示本抗菌成分在一般可達到的血中濃度下, 不可能具有抑菌作用且應選用其他療法。

測量MIC或MBC以及能達到之抗菌成分濃度, 對某些感染疾病, 可適當地引導其治療方向 (有關感染部位能達到之藥物濃度及本產品其他藥物動力學特性資料, 請參考「臨床藥理學」欄)

標準之敏感性測定法需使用實驗室控制之微生物。Piperacillin系列稀釋合併4 μ g/mL固定濃度之Tazobactam應測得下列各MIC數值:

微生物	MIC (μ g/mL)
Escherichia coli ATCC 25922	1-4
Escherichia coli ATCC 35218	0.5-2
Haemophilus influenzae ATCC 49247	0.06-0.5
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.25-2

厭氧菌之測定技術

厭氧菌對Piperacillin/Tazobactam之敏感性可利用標準之瓊脂稀釋法, 或其他標準測定法加以判定。

對Bacteroides species, 其稀釋值應依下列準則判讀:

	MIC (μ g/mL)	判讀準則
	≤ 16	具感受性(S)
	≥ 32	具抗藥性(R)

Piperacillin系列稀釋加4 μ g/mL固定濃度之Tazobactam應測得下列各MIC數值:

微生物	MIC (μ g/mL)
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0.12-0.5
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	4-16

擴散測定技術

為用來測定其抑菌環直徑之一種定量方法, 以供可再現性估計細菌對抗菌成分之敏感性。經推薦使用紙錠以測定微生物對Piperacillin/Tazobactam之感受性之一種標準方法, 乃是使用含藥濃度為100 μ g/10 μ g Piperacillin/Tazobactam之紙錠。對Piperacillin/Tazobactam感受性資料之判讀, 其紙錠測定所獲之直徑大小與MIC之間有關連性。根據實驗所使用含有100 μ g/10 μ g Piperacillin/Tazobactam紙錠之標準單一紙錠感受性試驗所得結果, 其感受性報告應依下列準則加以判讀:

對Enterobacteriaceae:	環區直徑(mm)	判讀準則
	≥ 21	具感受性(S)
	18-20	具中度感受性(I)
	≤ 17	具抗藥性(R)

對Staphylococcus species:

	環區直徑(mm)	判讀準則
	≥ 20	具感受性(S)
	≤ 19	具抗藥性(R)

數值之判讀方法如上列稀釋測定技術所述。

如同標準稀釋測定技術, 擴散測定技術敏感性試驗方法亦需用實驗室控制的微生物。以100 μ g/10 μ g Piperacillin/Tazobactam紙錠在使用這些試驗用品管菌株時, 應測得下列環區直徑:

微生物	環區直徑(mm)
Escherichia coli ATCC 25922	24-30
Escherichia coli ATCC 35218	24-30
Staphylococcus aureus ATCC 25923	27-36

【適應症】

對Piperacillin具有感受性, 以及對Piperacillin具抗藥性但對Piperacillin/Tazobactam有感受性之 β -lactamase產生菌株所引起之中至嚴重程度感染。

【使用說明】依文獻刊載

上述適應症包括以下全身及局部感染, 當在感染部位懷疑或分離出有感受性之菌株時:

下呼吸道感染、尿路感染 (複雜及非複雜性)、腹腔感染、皮膚及皮膚結構感染、細菌性敗血症、嗜中性白血球減少病人的細菌性感染、以及多菌種感染。

多菌種感染: Piperacillin/Tazobactam適用於多菌種感染包括腹腔、皮膚及皮膚結構、以及下呼吸道等部位之需氧及厭氧菌之混合感染。

當Piperacillin/Tazobactam適用於上述情形時, 由於有Piperacillin之成分, 故亦適用於Piperacillin感受性菌株引起之感染。因此, 當治療Piperacillin感受性菌株以及有 β -Lactamase之Piperacillin/Tazobactam感受性菌株混合感染時, 無需併用其他抗生素。

Piperacillin/Tazobactam由於抗菌範圍廣, 特別適合用來治療混合感染以及檢出菌之抗生素敏感性試驗尚未有結果時之臆測性療法。

當治療嗜中性白血球減少病人感染時, Tapimycin應使用最大推薦劑量, 並且併用胺基配醣體。

Piperacillin/Tazobactam與胺基配醣體(Aminoglycosides)併用時, 對抗綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)會產生相乘作用。合併療法對宿主免疫功能缺損時的感染有相當成功之治療結果。兩者皆應使用完整之治療劑量。當細菌培養及敏感性試驗結果出來後, 抗微生物治療應予調整。

【用法、用量】

本藥須由醫師使用。本藥應使用靜脈輸液給藥, 給藥時間應超過30分鐘。通常成人每日總劑量為12g/1.5g至16g/2.0g, 每六至八小時給藥4.5g。

腎功能不全

對於腎功能不全病患, 靜脈給藥劑量應依其實際功能受損程度加以調整, 其每日推薦劑量如下表:

Piperacillin/Tazobactam推薦劑量

肌氨酸酐廓清率(mL/min)	推薦劑量
>40	12g/1.5g/天, 每8小時給藥4.5g
20-40	8g/1.0g/天, 每6小時給藥2.25g
<20	6g/0.75g/天, 每8小時給藥2.25g

對血液透析病患，其最大劑量為每8小時給Piperacillin/Tazobactam 2.25g。由於血液透析在4小時內會排除30%~40%的藥量，因此，每次透析期間過後，應另追加0.75g的劑量。對腎衰竭病人，測定其Piperacillin及Tazobactam之血清濃度，可供調整劑量時之參考依據。

治療期間

Piperacillin/Tazobactam之治療持續期間通常自七至十天不等。其治療持續期間應依感染之嚴重度以及病人之臨床及細菌學進展而定。

靜脈給藥

配製Piperacillin/Tazobactam溶液時，每公克Piperacillin使用5mL之下列適當稀釋液配製。配製時應充分搖動至溶解為止。配製後之溶液應立即使用。未使用部份，若置於室溫達24小時之後或置於冰箱（2~8°C）達48小時之後，應予拋棄。

可配伍之配製稀釋液

0.9%氯化鈉注射液

滅菌注射用水

5%葡萄糖溶液

配製好的Piperacillin/Tazobactam溶液應使用下列可配伍靜脈稀釋液作更進一步稀釋至所需容量（每一劑推薦使用50mL-150mL）。靜脈輸液給藥至所需達30分鐘。本藥在給藥輸液時，需停止原有輸液之給藥。

可配伍靜脈稀釋液

0.9%氯化鈉注射液

滅菌注射用水⁺

5%葡萄糖溶液

⁺滅菌注射用水每 劑量之最大推薦用量為50mL。

乳酸鹽林格氏注射液不可與Piperacillin/Tazobactam配伍。如需與胺基配醣體抗生素併用時，應分別配製並分別給藥，因為在體外試驗時，青黴素會使胺基配醣體抗生素失效。（請參考「注意事項」欄之藥物交互作用）。Piperacillin/Tazobactam可使用於移動式靜脈輸液幫浦。

Piperacillin/Tazobactam配製溶液後之安定性

Piperacillin/Tazobactam與適當之稀釋液配製後，在玻璃及塑膠容器（塑膠針筒、靜脈輸液袋或輸液管）中相當穩定。經靜脈輸液袋之安定性研究，顯示其化學安定性研究（力價、配製溶液之酸鹼值以及溶液之澄清晰度）在室溫下可達24小時，在冰箱溫度（2~8°C）下可達一星期。Piperacillin/Tazobactam不含防腐劑。因此，配製時應使用適當之無菌技術。在移動式靜脈輸液幫浦中，Piperacillin/Tazobactam之安定性在室溫下可達12小時。每一劑配製後，稀釋至37.5mL或25mL之容量。一天劑量之溶液以無菌技術移至藥品保存容器中（如靜脈輸液袋或輸液筒）。依製造廠商之指示，其保存容量需符合預先設定之移動式靜脈輸液幫浦。

Piperacillin/Tazobactam之安定性並不因使用移動式靜脈輸液幫浦給藥而受到影響。注射用藥物在溶液及容器所容許狀況下，給藥前應以目視檢查是否有異物或變色。

Tapimycin並且施予適量治療。應謹記，抗藥性菌株之產生可能引起重複感染。一旦發生重複感染，應採取適當措施。如同其他青黴素，如果靜脈給藥量高於推薦劑量時可能發生神經肌肉之興奮或痙攣（特別是有腎衰竭症狀時）Tapimycin為Piperacillin單鈉鹽及Tazobactam單鈉鹽，此複方劑依每公克之Piperacillin計算共含有2.35毫當量（64mg）之鈉離子。當治療需要限制鈉鹽攝取之病人時，此項數值應予考慮。對低鉀鹽儲量之病人，應定期作電解質之測定，同時應謹記，具有潛在性低鉀鹽儲量之病人以及接受細胞毒化學治療或利尿劑之病人，可能發生低血鉀症。如同其他半合成青黴素，Piperacillin之治療引起囊性纖維病人，增高其發燒及皮疹之發生率。

【生化檢驗】依文獻刊載

應定期實施造血機能測試，尤其是長期治療達21日以上時（請參閱「不良反應」欄中實驗室不良事項）

【藥物交互作用】依文獻刊載

胺基配醣體(Aminoglycosides)

體外實驗中Piperacillin/Tazobactam與胺基配醣體抗生素混合時，會使胺基配醣體顯著之非活性化（請參閱「用法、用量」欄）

當Piperacillin/Tazobactam與Tobramycin同時給藥時，Tobramycin之曲線下面積(AUC)，腎臟廓清率以及尿液復現率分別降低11%，32%，以及38%。當Tobramycin與Piperacillin/Tazobactam合併同時給藥而導致Tobramycin之藥效動力學數據產生變化，乃可能是因Piperacillin/Tazobactam之併存而使Tobramycin在體內及體外非活性化所引起。青黴素類藥物之併存而使胺基配醣體非活性化之事實已受公認。經推論認為青黴素與胺基配醣體會形成複合體，而此類複合體對微生物呈現非活性並且其毒性尚屬不明。對嚴重腎功能不全病人（如慢性血液透析病人），當Tobramycin與Piperacillin合併給藥時，Tobramycin之藥物動力學數據會顯著改變。Tobramycin藥物動力學數據之改變以及對患有輕中度腎功能不全病人同時給與胺基配醣體和Piperacillin/Tazobactam所形成青黴素-胺基配醣體複合體之潛在毒性，迄今尚屬不明。

Probenecid

Probenecid與Piperacillin/Tazobactam同時給藥，可以延長Piperacillin的半衰期達21%，並延長Tazobactam之半衰期達71%。

Vancomycin

Piperacillin/Tazobactam與Vancomycin之間，並無藥動學之交互作用。

Heparin

在併用高劑量Heparin，口服抗凝血劑或其他會影響血液凝固系統或血小板功能之藥物時，應常檢驗以及定期監測其血液凝固參數。

Vecuronium

Piperacillin與Vecuronium併用時，會延長Vecuronium之肌神經阻斷作用時間。Piperacillin/Tazobactam如與Vecuronium併用時，可能產生相同現象。由於其類似之作用機轉，由去極化肌肉鬆弛劑所產生之肌神經阻斷作用。皆可能因使用Piperacillin而延長其作用時間。

藥物與實驗室檢驗之交互作用

如同其他青黴素，使用Piperacillin/Tazobactam時，以調還原法檢測尿中葡萄糖，可能導致偽陽性反應，因此宜依據酵素性葡萄糖氧化反應法。

致癌性、致突變性、生殖力減弱

未曾實施Piperacillin/Tazobactam，Piperacillin或Tazobactam對動物之長期致癌性試驗。

以高達14.84/1.86ug/plate之濃度進行微生物致突變性檢驗時，Piperacillin/Tazobactam呈陰性反應。以高達5689/711 ug/mL之濃度進行非定期DNA合成(UDS)試驗時，Piperacillin/Tazobactam呈陰性反應。以高達8000/1000ug/mL之濃度進行哺乳動物點突變（中國田鼠卵巢細胞HPRT）檢驗時，Piperacillin/Tazobactam呈陰性反應。以高達8/1 ug/mL之濃度進行哺乳動物細胞(BALB/c-3T3)移轉試驗時，Piperacillin/Tazobactam呈陰性反應。在體內，對大鼠靜脈注射劑量高達1500/187.5mg/kg時，Piperacillin/Tazobactam並無誘發染色體異常；本劑量與人類依體表面積基礎(mg/m²)所計算的每日最大推薦劑量類似。

在濃度高達50ug/plate進行微生物致突變性檢驗時，Piperacillin呈陰性反應。暴露於濃度高達200ug/disk之Piperacillin時，對細菌DNA並無傷害(Rec assay)。在濃度高達10,000ug/mL作進行非定期DNA合成(UDS)試驗時，Piperacillin呈陰性反應。對哺乳動物作點突變（小鼠淋巴瘤細胞）檢驗時，在濃度≥2500mg/mL時Piperacillin呈陽性反應。在濃度高達3000ug/mL，作細胞(BALB/c-3T3)移轉檢驗時，Piperacillin呈陰性反應。在體內對小鼠靜脈注射劑量高2000mg/kg/day，或對大鼠靜脈注射劑量高達1500mg/kg/day時，Piperacillin

【禁忌事項】

對青黴素、頭孢子素或β-Lactamase抑制劑曾有過敏之病患，禁用本藥。

【警告事項】依文獻刊載

使用青黴素治療之病患，曾有嚴重及偶發之致命性過敏反應報告。此類反應更可能發生於對青黴素有過敏者或對多種過敏原曾有過敏者。曾有報告指出，對青黴素有過敏者，當使用頭孢子素治療時，亦曾發生嚴重之過敏反應。因此，開始使用Tapimycin治療前，應仔細查詢是否對青黴素、頭孢子素、或其他過敏原曾有過敏反應。如果發生過敏反應，應停用Tapimycin並施予適當治療。嚴重之過敏反應需要立即使用epinephrine做緊急治療，同時視狀況應給予氧氣、類固醇靜脈注射以及包括插管之氣道處理。

幾乎所有抗菌藥物包括Piperacillin/Tazobactam均曾發生偽膜性結腸炎，其嚴重性自輕度至致程度不等。因此，對於使用抗菌藥物之後而有腹瀉現象之病患，應考慮是否患有偽膜性結腸炎。

使用抗菌藥物之治療會改變結腸之正常菌落生態，因而可能導致梭狀菌(Clostridia)之過度繁殖。經試驗顯示，由Clostridium difficile產生之毒素是引起抗生素性結腸炎之主要原因之一。經診斷確定為偽膜性結腸炎之後，即應開始治療措施。輕度之偽膜性結腸炎通常僅需停藥即可。至於中度至重度病例，應考慮給予體液、電解質、蛋白質之補充、以及使用對Clostridium difficile臨床有效的抗菌藥物治療。

【注意事項】依文獻刊載

一般事項

接受β-lactam抗生素包括Piperacillin治療之某些病患，曾發生出血現象。此類反應有時與凝血試驗之異常有關，如凝固時間，血小板凝集以及凝血酵素原時間等，而且患有腎衰竭之病人更可能發生此類反應。如果發生出血現象，應停用

不曾誘發染色體異常。這些劑量為依體表面積(mg/m²)計算出之每日最大人體推薦劑量之半量(小鼠)或類似量(大鼠)。另一體內試驗,當Piperacillin對大鼠作靜脈注射劑量高達2000mg/kg/day,並無顯著之致死影響,本劑量乃與依體表面積(mg/m²)算出之人類每日最大推薦劑量類似。當小鼠以靜脈給予Piperacillin劑量高達2000mg/kg/day,而本劑量乃依體表面積(mg/m²)算出之人類每日最大推薦劑量之半時,以微生物致突變性檢驗,這些動物之尿液並無致突變性。將細菌注入小鼠之腹腔內,並以Piperacillin劑量高達2000mg/kg/day給藥時,並無顯示會增加突變之次數。在濃度高達333ug/plate, Tazobactam對微生物致突變性檢驗呈陰性反應。在濃度高達2000ug/mL作UDS檢驗時, Tazobactam呈現陰性反應。在濃度高達5000ug/mL作哺乳動物點突變(中國田鼠卵巢細胞HPRT)檢驗時, Tazobactam呈陰性反應。但在濃度≥3000ug/mL,作另一哺乳動物點突變(小鼠淋巴瘤細胞)檢驗, Tazobactam呈陽性反應。在濃度高達900ug/mL作細胞(BALB/c-3T3)轉移檢驗時, Tazobactam呈陰性反應。在體外作細胞遺傳(中國田鼠肺細胞)檢驗,在濃度高達3000ug/mL時, Tazobactam呈陰性反應。在體內試驗中Tazobactam靜脈注射,劑量高達5000 mg/kg,此劑量為依體表面積(mg/m²)算出之人類每日最大推薦劑量之23倍,對於大鼠並不誘發染色體異常現象。

【妊娠：致畸胎】依文獻刊載

妊娠類別B：

Piperacillin/Tazobactam：對大鼠作生殖實驗顯示, Piperacillin/Tazobactam之給藥劑量高達依體表面積(mg/m²)計算之每日人體最高推薦劑量時,並無證據顯示有生殖力變弱現象。

對小鼠及大鼠所作之致畸胎性實驗中Piperacillin及Tazobactam之給藥量,即使高達依體表面積(mg/m²)計算之人體劑量之1-2倍之Piperacillin以及2-3倍之Tazobactam時,亦無證據顯示,對胎身有害。

Piperacillin：對小鼠及大鼠所作生殖及畸胎學實驗中, Piperacillin之給藥量,高達依體表面積(mg/m²)計算之人體每日最大推薦劑量之半(小鼠)或相當量(大鼠)時,並無證據顯示其生殖力變弱或對胎兒有害。

Tazobactam：對大鼠所作生殖實驗中, Tazobactam之給藥量高達依體表面積(mg/m²)計算之人體每日最大推薦劑量之三倍時,並無證據顯示其生殖功能受損,對小鼠及大鼠所作畸胎學實驗中, Tazobactam之給藥量高達依體表面積(mg/m²)計算之人體劑量之六倍(對小鼠)及十四倍(對大鼠)時,仍無證據顯示對胎兒有害。Tazobactam會通過大鼠之胎盤。在胎兒中之濃度低於或等於母體血清濃度之10%。

不過,迄今尚無充分及控制良好之實驗,以Piperacillin/Tazobactam複合製劑,或單獨以Piperacillin或單獨以Tazobactam使用於孕婦之經驗。由於動物之生殖實驗並不能完全預測人體會相同之反應,因此,只有在確有需要時,本藥才能使用於妊娠期。

【哺乳婦女】依文獻刊載

在人乳中含Piperacillin之濃度甚低;而含Tazobactam之濃度則未曾研究。哺乳婦女使用Piperacillin/Tazobactam仍應小心謹慎。

【兒科之使用】依文獻刊載

小於12歲之孩童,其安全及療效則尚未確定。

【老年科之使用】依文獻刊載

超過65歲之病人不會只因年紀而增加其發生不良作用之危險性。不過,如患有腎功能不全時,應調整劑量(請參考「用法、用量」欄)。

【不良反應】依文獻刊載

在臨床試驗中,全球共計2621位病患,在第三階段(Phase III)臨床試驗中使用過Piperacillin/Tazobactam。在主要的美國臨床試驗(共830位病人)中,90%之不良反應報告為輕至中度,且為短暫性。不過,在全球接受治療病患之3.2%,其中有1.3%主要由於皮膚之不良反應包括皮膚疹及瘙癢;有0.9%因胃腸道系統包括腹瀉、噁心及嘔吐;以及有0.5%因過敏反應而停用Piperacillin/Tazobactam。

在局部不良反應報告中,與Piperacillin/Tazobactam之治療無關的有靜脈炎(1.3%),注射部位反應(0.5%),疼痛(0.2%),發炎(0.2%),血栓性靜脈炎(0.2%)以及水腫(0.1%)。

臨床不良反應報告:依據北美臨床試驗(病人數1063人),與Piperacillin/Tazobactam治療無關而病人最常發生的反應為腹瀉(11.3%);頭疼(7.7%);便秘(7.7%);噁心(6.9%);失眠(6.6%);皮膚癢(4.2%)包括丘疹、水泡、蕁麻疹、濕疹等;嘔吐(3.3%);消化不良(3.3%);瘙癢(3.1%);糞便異常(2.4%);發熱(2.4%);躁躁(2.1%);疼痛(1.7%);念珠菌病(1.6%);高血壓(1.6%);眩暈(1.4%);腹痛(1.3%);胸痛(1.3%);水腫(1.2%);焦慮(1.2%);鼻炎(1.2%);及呼吸困難(1.1%)。

其他全身性不良反應報告等於或少於1.0%,如下列各生

體器官系統：

自主神經系統：低血壓、陽陽塞、暈厥。

全身性：寒顫、背痛、不適。

心臟血管系統：心動快速,包括上心室及心室心動快速;心動徐緩、心律不整,包括心房顫動、心室顫動、心動停止、心衰竭、循環衰竭、心肌梗塞。

中樞神經系統：震顫、痙攣、眩暈。

胃腸系統：黑便、脹氣、出血、胃炎、打呃、潰瘍性口炎。臨床試驗期間曾有一位病患為偽膜性結腸炎之報告。偽膜性結腸炎之發作可能在抗菌治療期間或治療後出現(請參考「警告事項」)。

聽覺：耳鳴。

過敏性：過敏反應。

代謝及營養：症狀性低血糖、口渴。

肌肉骨骼系統：肌肉痛、關節痛。

血小板、出血、血液凝固：腸繫膜性梗塞、紫斑、鼻出血、肺栓塞(請參考「注意事項」欄之一般事項)。

精神科：情緒紊亂、幻覺、抑鬱。

女性生殖系：白帶、陰道炎。

呼吸系統：咽炎、肺水腫、支氣管痙攣、咳嗽。

皮膚及附屬器官：生殖器瘙癢、盜汗。

特殊感官：味覺失常。

泌尿系統：尿滯留、排尿困難、少尿、血尿、失禁。

視覺：畏光。

血管系(心臟外)：潮紅。

不良檢驗報告：與藥物無關之檢驗數據異常包括：

血液學：血紅素及血球容積之下降、血小板缺乏症、血小板計數增加、嗜伊紅血球增多,白血球減少、嗜中性白血球減少症。由Piperacillin/Tazobactam引發的白血球減少/嗜中性白血球減少症顯示為可逆性,而且最常發生在長期使用如治療天數長達21天或以上時。這些病患因此而中止治療;部份病患亦伴有全身性症狀(如發熱、寒顫、冷顫)。血液凝固：直接Coombs試驗呈陽性、凝血酶原時間之延長、部份凝血質時間之延長。

肝功能：AST(SGOT), ALT(SGPT), 鹼性磷酸鹽、膽紅素之短暫性昇高。

腎功能：血清肌氨酸酐及血液尿素氮之增加。

腎臟：罕見之間質性腎炎。

尿液分析：蛋白尿、血尿、膿尿。

其他不正常之檢驗數值包括電解質異常(如鈉、鉀、鈣之增加及減少),高血糖,全部蛋白質或血清蛋白之減少。

下列Piperacillin不良反應亦曾有報告：

皮膚及其附屬器官：罕見之多型性紅斑,以及Stevens-Johnson症候群。

胃腸道：膽汁鬱滯性肝炎。

骨骼：肌肉鬆弛作用之延長(請參考「注意事項」欄之「藥物交互作用」)。

【藥物過量】依文獻刊載

Piperacillin/Tazobactam在人體內之藥物過量尚無資料可查。Piperacillin或Tazobactam過高之血清濃度可由血液透析加以降低(請參考「臨床藥理學」)。尚無特殊解毒劑可用。如同其他青黴素藥物,大量靜脈給藥後,曾發生肌神經興奮或痙攣,主要發生於腎功能不全之病患。如發生運動神經興奮或痙攣,可考慮一般支持措施包括抗痙攣藥物之使用(如diazepam或barbiturates)。

【保存上之注意】

1. 本藥應置於小兒伸手不及處。
2. 配製前應保存於室溫25°C以下。
3. 請在有效期限內使用。

【包裝】

2.25公克、4.5公克小瓶裝,100支以下盒裝。

永信藥品工業股份有限公司

YUNG SHIN PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL CO., LTD.

公司地址：台中縣大甲鎮中山路1段1191號

電話：(04)26875100

台中幼獅三廠：台中縣大甲鎮日南里工六路26號