青黴素製劑　TYI2, TYI4-008
衛署藥製字第045704號

永信 達比黴素 注射劑
Tapimycin Injection Yung Shin

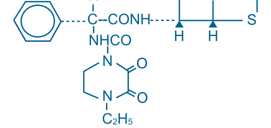
【產品描述】

【成分】 每一小瓶含：

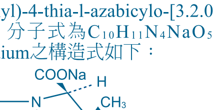
Piperacillin Sodium Equivalent to Piperacillin ·························	2g, 4g
Tazobactam Sodium Equivalent to Tazobactam ········	250mg, 500mg

Tapimycin爲一複方抗菌注射劑，其成分爲含半合成抗生素Piperacillin Sodium以及β-Lactamase抑制劑Tazobactam Sodium，可供靜脈給藥之製劑。

Piperacillin Sodium爲D(-)-α-aminobenzylpenicillin之衍生物，化學名稱爲Sodium(2S,5R,6R)-6[(R)-2-(4-ethyl-2-3-dioxo-l-piperazinecarboxyamido)-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-l-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylate。分子式$C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$，而分子量為539.5。Piperacillin Sodium之構造式如下：



Tazobactam Sodium爲青黴素主核之衍生物，爲青黴素酸之硫化物。其化學名稱爲Sodium (2S,3S,5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-Triazol-l-ylmethyl)-4-thia-l-azabicylo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate-4,4,-dioxide。分子式為$C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$，分子量為322.3。Tazobactam Sodium之構造式如下：



Tapimycin, Piperacillin/Tazobactam靜脈複方注射劑，爲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。

【適應症】

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

使用說明

上述適應症包括以下全身及／或局部感染，當在感染部位懷疑或發現有感受性之菌株時：

下呼吸道感染、尿路感染(複雜及非複雜性)、腹腔內感染、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：

本藥適用於多菌種感染包括腹腔內、皮膚及皮膚結構、以及下呼吸道等部位之需氧及厭氧菌之感染。

當本藥適用於上述情形時，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之本藥感受性菌株混合感染時，無需併用其他抗生素。

本藥由於抗菌範圍廣，特別適合用來治療混合感染以及檢出細菌之抗生素敏感性試驗尚未有結果時之推定性療法。

當治療嗜中性白血球減少病人感染時，本藥應使用完整的治療劑量，或併用胺基配醣體(Aminoglycoside)。

本藥與胺基配醣體(Aminoglycosides)併用時，可對抗某些種類的綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)。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】

本藥限由醫師使用。

本藥應使用靜脈輸液給藥，給藥時間應超過30分鐘。

成人患者

本藥通常成人每日總劑量爲12.0 g/1.5 g至16.0 g/2.0 g，每六至八小時給藥4.5 g。

院內感染性肺炎

以本藥治療院內感染性肺炎的起始劑量為每6小時注射一次4.5 g，每日總劑量爲18 g (16.0 g Piperacillin/2.0 g Tazobactam)，並與一個Aminoglycoside藥物合併治療。若病人檢體可分離出*Pseudomonas aeruginosa*時，應持續Aminoglycoside的療程。反之，則可由臨床醫師自行判斷是否要繼續Aminoglycoside的療程。

由於體外試驗中發現Aminoglycoside會因與β-Lactam抗生素混合而失去活性，因此建議將本藥與Aminoglycoside分別給藥；若必須同時給藥時，這二種藥物必須分開調配、稀釋與注射(請參考**藥物交互作用**)。

若本藥與Aminoglycoside必須同時給藥時，建議以Y型輸注管給藥，本藥的藥瓶或輸注液容器必須含有EDTA，並依以下的方式進行：

以下的藥品相容性資訊不適用於未添加EDTA的本藥配方。(請注意本藥未添加EDTA)

表一

Aminoglycoside	本藥劑量 (grams)	本藥的稀釋液體積 (mL)	Aminoglycoside的濃度範圍＊ (mg/mL)	可相容的稀釋液
Amikacin	2.25, 3.375, 4.5	50, 100, 150	1.75-7.5	0.9% Sodium Chloride或5% Dextrose
Gentamicin	2.25, 3.375, 4.5	50, 100, 150	0.7-3.32	0.9% Sodium Chloride或5% Dextrose

＊表一的藥物濃度是依Aminoglycoside的分批給藥情況而定(Amikacin每天給藥二次，每日總劑量爲10-15 mg/kg或Gentamicin每天給藥三次，每日總劑量爲3-5 mg/kg)。尚未評估過Amikacin或Gentamicin的每日給藥一次或給藥頻次多於前述之情形下，以Y型輸注管同時給予已添加EDTA的本藥。請參閱每一種Aminoglycoside藥物仿單中有關給藥劑量與方式的說明，以取得更完整的資訊。

Tobramycin與本藥經由Y型輸注管給藥的方式不具有藥物相容性。本藥與其它Aminoglycoside類藥物間的相容性尚未確定，本藥的給藥劑量僅有如表一的濃度與稀釋液條件下給藥時，才可以Y型輸注管給藥並確保其藥物間的相容性，其他經由Y型輸注管同時給予本藥與Aminoglycoside類藥物可能會導致Aminoglycoside藥物失去活性。

腎功能不全

對於腎功能不全病人(Creatinine Clearance ≤40 mL/min)，靜脈給予本藥的劑量應依其實際功能損傷程度加以調整。對於治療院內感染性肺炎而需同時接受Aminoglycoside治療的病人，須參酌製造藥廠建議的Aminoglycoside劑量進行治療。本藥的每日推薦劑量如下表：

表二建議腎功能正常病人與腎功能不全病人使用本藥的給藥方式與劑量（所顯示的劑量為Piperacillin與Tazobactam之gram總和）

腎功能(Creatinine Clearance, mL/min)	適應症（不包含院內感染性肺炎）	院內感染性肺炎
>40 mL/min	3.375 q 6 h	4.5 q 6 h
20-40 mL/min*	2.25 q 6 h	3.375 q 6 h
<20 mL/min*	2.25 q 8 h	2.25 q 6 h
Hemodialysis**	2.25 q 12 h	2.25 q 8 h
CAPD	2.25 q 12 h	2.25 q 8 h

* Creatinine Clearance是指病人未接受透析的狀態

**病人進行血液透析當天，每次血液透析後需再追加0.75 g的藥量

對一般感染適應症的血液透析病患，其最大劑量爲每12小時給予本藥2.25 g；但若是院內感染性肺炎的血液透析病人其建議劑量爲每8小時給予本藥2.25 g。由於進行血液透析會在4小時內排除30~40%的藥量，因此，每次透析期間過後，應另追加0.75 g的劑量。對CAPD的病人則不需額外追加本藥的劑量。

治療期間

本藥之治療通常需持續7至10天不等，院內感染性肺炎的則建議需持續治療則爲7至14天，但治療期間的長短應依感染症之嚴重度及病人在臨床療效與細菌學方面進展而定。

小兒病患

兒童9個月或以上患有闌尾炎與／或腹膜炎，體重最多高達40公斤並有正常的腎臟功能之建議劑量爲每8小時給予每一公斤體重100 mg Piperacillin/12.5 mg Tazobactam。兒童2個月至9個月根據藥物動力學模型之建議劑量爲每8小時給予每一公斤體重80 mg Piperacillin/10 mg Tazobactam(請參考**特定族群使用**以及**臨床藥理學**)。兒童體重超過40公斤並有正常的腎臟功能者應給予成人劑量。尚無建議劑量於腎臟功能不全的小兒病患。

靜脈給藥的調配與稀釋

靜脈給藥

直接以本藥藥瓶配製溶液時，每公克Piperacillin須以5 mL稀釋液配製，適當的稀釋液如下：

包裝規格爲2.25 g與4.5 g的本藥應分別稀釋至10 mL與20 mL。配製時應充分振搖至溶解爲止。

配製後之溶液應立即使用。未使用部分，若置於室溫(20~25℃或68~77℉)達24小時之後或置於冰箱(2~8℃或36~46℉)達48小時之後，應予拋棄。配製後之藥瓶不應冷凍。

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
抑菌生理食鹽水/Parabens
抑菌注射用水/Parabens
抑菌生理食鹽水/Benzyl Alcohol
抑菌注射用水/Benzyl Alcohol

配製好的本藥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50 mL-150 mL)。靜脈輸液給藥至少須達30分鐘。本藥在給藥輸液時，須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
6%聚葡萄糖生理食鹽水

[++] 建議每一劑量使用滅菌注射用水的最大用量爲50 mL。

本藥不可與其他藥品混合在同一注射針筒或輸液瓶內，因爲相容性尚未確立。

本藥在僅含有碳酸氫鈉的溶液和顯著改變pH值的溶液中化學性質不穩定。

本藥不可加進血液製劑或白蛋白水解液中。

本藥可用於攜帶式靜脈輸液幫浦。

本藥配製溶液後之安定性

本藥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。

配製後之溶液應立即使用。未使用部分，若置於室溫(20~25℃或68~77℉)達24小時之後或置於冰箱(2~8℃或36~46℉)達48小時之後，應予拋棄。配製後之藥瓶不應冷凍。

經靜脈輸液袋之安定性研究，顯示其化學安定性(力價、配製溶液之酸鹼值以及溶液之澄清度)在室溫下可達24小時，在冰箱溫度下可達一星期。本藥不含防腐劑。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，本藥之安定性在室溫下可達12小時。每一劑配製後，稀釋至37.5 mL或25 mL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)。依各製造廠商之指示，其保存容量需符合預先設定之移動式靜脈輸液幫浦。本藥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。

【禁忌】 依文獻刊載

對β-Lactam(包括青黴素與頭孢子素)或β-Lactamase抑制劑曾有過敏之病人，禁用本藥。

【警語】 依文獻刊載

過敏不良反應

使用本藥治療之病人，曾有嚴重及偶發之致命性過敏/類過敏反應報告(包括休克)。此類反應更可能發生於對青黴素、頭孢子素、Carbapenem或對多種過敏原曾有過敏者。因此，開始使用本藥治療前，應仔細查詢過去是否曾有過敏反應。如果發生過敏反應，應停用本藥並施予適當治療。

嚴重皮膚不良反應

本藥可能造成嚴重皮膚不良反應，例如史帝芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis)、藥物皮疹合併嗜酸性球增多症與全身症狀(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)以及急性廣泛性發疹性膿皰症(acute generalized exanthematous pustulosis)。若病人出現皮膚疹則應密切監測，而且病灶惡化時應中斷本藥治療。

血液學不良反應

接受β-Lactam抗生素包括Piperacillin治療之某些病人，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，應停用本藥並且施予適量治療。

由本藥引發的白血球減少/嗜中性白血球減少症顯示為可逆性，而且多數與長期使用有關。

應定期檢測造血機能，尤其是治療達21日以上時。(請參考不良反應)

中樞神經系統不良反應

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)。

對重症病人的腎毒性

在一項對重症病人進行的隨機分配、多中心、對照試驗中，曾發現使用本藥是腎臟衰竭的一項獨立危險因子，且與其他β-Lactam抗菌藥物相比，使用本藥和腎功能恢復延遲有相關性(見不良反應–臨床試驗經驗)。根據此項試驗，對重症病人族群應考慮替代治療方案。若無其他替代治療方案或是替代治療方案不足以完成治療，請在本藥治療期間監測腎功能(見用法用量–腎功能不全)。

合併使用本藥和Vancomycin，可能與急性腎臟損傷的發生率增加有關(參見藥物交互作用–Vancomycin)。

電解質影響

本藥為Piperacillin及Tazobactam的單鈉鹽，每公克之Piperacillin共含有2.35毫當量(54毫克)之鈉離子，可能會增加病人對鈉的攝取。因此治療需要限制鈉鹽攝取之病人時，此項數值應納入考慮。對體內鉀離儲量較低之病人，應定時檢測其體內電解質的狀態；對於正接受細胞毒性藥物或利尿劑治療的病人也須特別留意，因為這類病人較易出現血鉀偏低的情形。

難治型梭菌相關腹瀉

幾乎使用所有抗菌藥物包括本藥均曾有病人出現難治型梭菌相關腹瀉(*Clostridium difficile associated diarrhea*, CDAD)，其可能症狀包括輕度腹瀉至致命的結腸炎。使用抗菌藥物之治療會改變結腸之正常菌落生態，因而可能導致難治型梭菌(*C. difficile*)之過度繁殖。

***C. difficile*製造促使CDAD發生的A毒素與B毒素。製造超毒素的*C. difficile*造成發病率和死亡率增加，因為這些感染是抗菌藥物難以治療的，可能需要切除結腸。凡是在使用抗生素後發生腹瀉的病人，都必須考慮CDAD的可能性。必需仔細詢問病史，因為CDAD曾被報告發生在投與抗菌劑的兩個月後。**

如果懷疑或證實是CDAD，可能需要停用不是針對*C. difficile*治療的抗生素。臨床上需要時，應給予適當的液體和電解質、補充蛋白質、使用對*C. difficile*有效的抗生素，並作手術評估。

出現抗藥性細菌

在尚未取得細菌感染檢驗報告或確定可能感染的致病菌之前，處方本藥進行感染症的治療或預防無法為病人取得較多的保障，反而會提高出現抗藥性細菌的風險。

【不良反應】依文獻刊載

臨床試驗經驗

文獻指出，本藥單一療法臨床試驗的不良反應皮膚及皮下組織疾病：皮疹(4.2%，包括丘斑疹，水泡，和蕁麻疹)、搔癢(3.1%)、紫斑(≤1%)；本藥加Aminoglycoside之臨床試驗不良反應皮膚及皮下組織疾病：皮疹(3.9%)、搔癢(3.2%)。

因為臨床試驗是在廣泛不同條件下進行，在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率不能直接與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應率相比，且可能無法反映出實務上觀察到的不良反應率。

在最初的幾項臨床試驗中，全球共計2621位病人，在第三階段(Phase III)臨床試驗中使用過本藥。在主要的北美單一藥物治療臨床試驗(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，在全球接受治療病人之3.2%，其中有1.3%主要由於皮膚之不良反應包括皮膚疹及搔癢；有0.9%因胃腸道系統包括腹瀉、噁心及嘔吐；以及有0.5%因過敏反應而停用本藥。

表三：本藥單一療法臨床試驗的不良反應

系統器官分類
- 不良反應

- 胃腸功能疾病
  - 腹瀉(11.3%)
  - 便秘(7.7%)
  - 噁心(6.9%)
  - 嘔吐(3.3%)
  - 消化不良(3.3%)
  - 腹痛(1.3%)
- 一般疾病和投藥部位情況
  - 發燒(2.4%)
  - 注射部位反應(≤1%)
  - 寒顫(≤1%)
- 免疫系統疾病
  - 過敏性反應(≤1%)
- 感染
  - 念珠菌感染(1.6%)
  - 偽膜性結腸炎(≤1%)
- 代謝及營養疾病
  - 低血糖(≤1%)
- 肌肉骨骼和結締組織疾病
  - 肌肉痛(≤1%)
  - 關節痛(≤1%)
- 神經系統疾病
  - 頭痛(7.7%)
- 精神疾病
  - 失眠(6.6%)
- 皮膚及皮下組織疾病
  - 皮疹(4.2%，包括丘斑疹，水泡，和蕁麻疹)
  - 搔癢(3.1%)
  - 紫斑(≤1%)
- 血管疾病
  - 靜脈炎(1.3%)
  - 血栓性靜脈炎(≤1%)
  - 低血壓(≤1%)
  - 潮紅(≤1%)
- 呼吸、胸腔及縱膈疾病
  - 鼻出血(≤1%)

治療院內感染肺炎臨床試驗

兩項已完成的下呼吸道感染症臨床試驗中，其中一項研究共安排222位病人接受每6小時注射一次4.5 g本藥與一種Aminoglycoside藥物的合併治療，另安排215位病人接受每6小時注射一次Imipenem/Cilastatin (500 mg/500 mg)與一種Aminoglycoside藥物合併治療；在這項臨床試驗中，共有402位病人因接受治療而出現不良反應，其中的204位病人是接受本藥治療(發生率為91.9%)，且有25位因出現不良反應而中止治療(佔11%)；另外的198位病人是接受Imipenam/Cilastatin治療(發生率為92.1%)，因不良反應而中止治療的病人數為14人(佔6.5%)；二組間並沒有顯著的差異(p >0.05)。

另一項試驗使用每4小時給予3.375 g的投藥治療，並合併一種Aminoglycoside。

表四：本藥加Aminoglycoside之臨床試驗不良反應[a]

系統器官分類
- 不良反應

- 血液和淋巴系統疾病
  - 血小板增多(1.4%)
  - 貧血(≤1%)
  - 血小板減少症(≤1%)
  - 嗜伊紅血球(≤1%)
- 胃腸功能疾病
  - 腹瀉(20%)
  - 便秘(8.4%)
  - 噁心(5.8%)
  - 嘔吐(2.7%)
  - 消化不良(1.9%)
  - 腹痛(1.8%)
  - 口腔炎(≤1%)
- 全身性異常與投藥部位情況
  - 發燒(3.2%)
  - 注射部位反應(≤1%)
- 感染
  - 口腔念珠菌感染(3.9%)
  - 念珠菌病(1.8%)
- 試驗
  - 尿素氮上升(1.8%)
  - 血中肌酸酐上升(1.8%)
  - 肝功能測試異常(1.4%)
  - 鹼性磷酸酶上升(≤1%)
  - 天冬胺酸轉胺酶上升(≤1%)
  - 丙胺酸轉胺酶上升(≤1%)
- 代謝及營養疾病
  - 低血糖(≤1%)
  - 低血鉀(≤1%)
- 神經系統疾病
  - 頭痛(4.5%)
- 精神疾病
  - 失眠(4.5%)
- 腎臟和泌尿疾病
  - 腎衰竭(≤1%)
- 皮膚及皮下組織疾病
  - 皮疹(3.9%)
  - 搔癢(3.2%)
- 血管疾病
  - 血栓性靜脈炎(1.3%)
  - 低血壓(1.3%)

[a] 對於在兩項試驗都出現的藥物不良反應，取較高頻率者。

其他試驗：腎毒性

在一項對1200位成年重症病人進行的隨機分配、多中心、對照試驗中，曾發現本藥是腎臟衰竭的一項危險因子(勝算比odds ratio：1.7，95% CI：1.18-2.43)，且與其他β-Lactam抗菌藥物相比，本藥與腎功能恢復延遲有相關性[1](見警語和注意事項–對重症病人的腎毒性)。

小兒

本藥在小兒病人研究中呈現了與成人相似的安全性結果。患有嚴重腹內感染的小兒病人(包括闌尾炎及腹膜炎)在一具前瞻性、隨機、對比、開放標籤的臨床試驗中，有273位病人使用了本藥(每8小時112.5 mg/kg)與269位病人每8小時使用了Cefotaxime (50 mg/kg)加上Metronidazole (7.5 mg/kg)。此試驗中，因治療而產生不良反應的病人有146位，本藥組中有73位(26.7%)及Cefotaxime/Metronidazole組中有73位(27.1%)。本藥組中有6位(2.2%)及Cefotaxime/Metronidazole組中有5位(1.9%)因不良反應而停止治療。

異常檢驗報告(臨床試驗期間的報告)

在臨床試驗報告中提到包括以較高劑量本藥與一個Aminoglycoside合併治療院內感染下呼吸道感染的病人的異常檢驗報告包括：

血液學：血紅素及血球容積之下降、血小板缺乏、血小板計數增加、嗜伊紅血球增多、白血球減少、嗜中性白血球減少等。這些病人因此而中止治療；部份病人亦伴有全身性症狀(如發燒、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)、GGT、鹼性磷酸酶、膽紅素之短暫性昇高。

腎功能：血清肌酸酐及血液尿素氮之增加。

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，總蛋白質或總白蛋白之減少、血糖降低、Gamma–麩胺基酸轉換酶上升、低血鉀、凝血時間延長等。

上市後的監視報告

除了表三及表四確定的臨床試驗不良藥物反應外，以下列出在核准後期間使用本藥的確定不良反應。因為這些反應是來自不確定族群大小的自願性報告，並非總是可以對藥物暴露進行可靠地估計其頻率或建立因果關係。

肝膽管系統：肝炎、黃疸。

血液學：溶血性貧血、顆粒性白血球減少、全血球減少。

免疫系統：過敏反應、非抗體性的過敏反應(包括休克)。

腎臟：罕見之間質性腎炎。

呼吸系統：嗜酸性球性肺炎。

皮膚及附屬器官：多形性紅斑、史帝夫–強生症候群、毒性表皮壞死、藥物皮疹合併嗜酸性球增多症與全身症狀(DRESS)、急性廣泛性發疹性膿皰症(AGEP)、剝脫性皮膚炎。

其他Piperacillin經驗

以下是Piperacillin注射劑的不良反應報告：

骨骼：肌肉鬆弛作用之延長(請參考藥物交互作用–Vecuronium)。

本藥在小兒病人的上市後經驗呈現與成人相似的安全性結果。

【藥物交互作用】 依文獻刊載

胺基配醣體(Aminoglycosides)

Piperacillin可能會將Aminoglycosides轉換為對微生物無活性的amides。

體內失去活性：

若需要進行透析的末期腎病變病人合併Piperacillin與Aminoglycoside類抗生素治療時，Aminoglycoside類藥物(特別是Tobramycin)的血中濃度會有顯著的降低，因此必須謹慎的監控其變化。

若病人給予Tobramycin後接著給予本藥，腎功能正常或有輕、中度腎功能不全病人的血中Tobramycin的濃度會略為降低，但無需進行劑量調整。

體外失去活性：

由於Aminoglycosides併用Piperacillin在體外失去活性，建議將本藥及Aminoglycoside分別給藥；若必須同時給藥時，這二種藥物必須分開調配、稀釋與注射。含EDTA的本藥，在某些稀釋劑和特定濃度下，可以Y型輸注管同時給予Amikacin或Gentamicin。本藥不能與Tobramycin同時使用Y型輸注管(見用法用量)。

Probenecid

因為Probenecid同時抑制Piperacillin和Tazobactam的腎小管分泌，所以Probenecid與本藥同時給藥，會使Piperacillin的半衰期延長達21%，Tazobactam的半衰期則可延長71%。除非效益大於風險，Probenecid不應與本藥併用。

Vancomycin

有限數目的回溯性研究曾發現，同時使用本藥和Vancomycin的病人，急性腎臟傷害的發生率高於單獨使用Vancomycin者(參見警語和注意事項–對重症病人的腎毒性)。其中有些研究曾報導，此交互作用與較高的Vancomycin波谷濃度(>15-20 mg/L)相關，但現有研究的結果並不一致。

請監測同時使用本藥和Vancomycin的病人之腎功能。

本藥與Vancomycin之間，並未觀察到藥動學之交互作用。

抗凝血劑

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，應更常檢驗以及定期監測其血液凝固參數。(參見警語–血液學不良反應)

Vecuronium

Piperacillin與Vecuronium併用時，會延長Vecuronium之肌神經阻斷作用時間。

本藥如與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。監測與神經肌肉阻斷相關不良反應(參見Vecuronium bromide之藥品說明書)。

Methotrexate

根據有限的資料顯示Piperacillin與Methotrexate會競爭腎臟的排除路徑，導致Methotrexate的排除速率減緩；目前尚不知道Tazobactam是否會影響Methotrexate的排除速率。若有必須同時給予Methotrexate與本藥時，建議要監測Methotrexate的血中濃度，同時也要時常留意是否出現Methotrexate中毒的徵兆或症狀。

實驗室檢驗作用

有報告指出接受本藥治療的病人若以Bio-Rad Laboratories的Platelia *Aspergillus* EIA檢驗試劑檢測*Aspergillus*時，可能會得到偽陽性反應，這是由於非*Aspergillus*的polysaccharides及polyfuranoses也可與Bio-Rad Laboratories的Platelia *Aspergillus* EIA檢驗試劑產生交叉反應所致。因此接受本藥治療且經此檢測呈陽性反應的病人，必須再接受其他方法的進行深入的檢測才能確定診斷。如同其他青黴素，使用本藥時，以銅還原法(CLINITEST®)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。

【特定族群使用】 依文獻刊載

懷孕

風險摘要

Piperacillin與Tazobactam可穿透人類的胎盤。不過，目前沒有充分資料可了解懷孕婦女使用Piperacillin和/或Tazobactam藥物對重大出生缺陷和流產的相關風險。動物實驗中，在大鼠或小鼠器官形成期間，以靜脈途徑分別給予人用劑量1-2倍或2-3倍(根據體表面積$[mg/m^2]$換算)的本藥，並未觀察到胎兒構造異常。不過，在低於人用每日劑量的最大建議劑量下(根據體表面積$[mg/m^2]$換算)，在對大鼠進行的發育毒性和周產期/產後研究中(在交配前和整個妊娠期間，或從妊娠第17天到泌乳第21天時，施行腹腔內給藥)，有觀察到伴隨母體毒性出現的胎兒毒性(參見資料)。適應症族群發生重大出生缺陷和流產的背景風險不明。在美國總人口中，臨床上確認懷孕的案例中，重大出生缺陷和流產的背景風險估計值分別為2-4%和15-20%。

資料

動物資料

在對小鼠和大鼠進行的胚胎–胎兒發育研究中，於懷孕動物的器官形成期間，以靜脈途徑施用最高為3000/750毫克/公斤/日(mg/kg/day)的本藥。評估在最高劑量下(根據體表面積$[mg/m^2]$換算，在小鼠和大鼠中分別為本藥人用劑量的1-2倍和2-3倍)，結果都沒有致畸胎性的證據。在大於或等於500/62.5 mg/kg/day的母體毒性劑量下(根據體表面積$[mg/m^2]$換算，最少相當於Piperacillin和Tazobactam人用劑量的0.4倍)，大鼠的胎兒體重減少。

對大鼠生育力和整體生殖的研究指出，在大鼠交配前及直到妊娠結束期間，經由腹腔內施用Tazobactam或本藥，於Tazobactam 640 mg/kg/day劑量下(根據體表面積換算，為Tazobactam人用劑量的4倍)，發現胎兒數減少且有母體毒性；而在本藥≥640/160 mg/kg/day劑量下(根據體表面積換算，分別為Piperacillin和Tazobactam人用劑量的0.5倍和1倍)，發現胎兒數減少、發生骨化延遲和肋骨變異的胎兒數量增加，且同時有母體毒性。

從妊娠第17天到泌乳第21天，單獨以腹腔內途徑施予Tazobactam ≥320 mg/kg/day之劑量下(根據體表面積換算，為人用劑量的2倍)，或施予本藥≥640/160 mg/kg/day之劑量下(根據體表面積換算，分別為Piperacillin和Tazobactam人用劑量的0.5倍和1倍)，結果顯示大鼠的週產期/產後發育有缺陷：胎鼠體重下降、死產數目增加，且胎鼠死亡率上升，同時對母體有毒性。

泌乳

風險摘要

Piperacillin可分泌於母乳中，Tazobactam分布於母乳中的濃度則未曾研究。關於Piperacillin和Tazobactam對喝母乳的兒童或乳汁生成的影響，目前尚無相關資訊。哺餵母乳對發育和健康上的好處，應就母親對本藥的臨床需求，以及喝母乳之兒童因本藥或因母體潛在狀況引起的任何潛在不良影響等面向，作一併的考量。

小兒科之使用

年紀2個月及以上患有闌尾炎與/或腹膜炎的小兒病人對本藥的使用已在含有成人與小兒病人之良好的控制試驗與藥物動力學試驗中得到驗證。這包含了一個具前瞻性、隨機、對比、開放標籤的臨床試驗，542位年紀2至12歲並患有複雜性腹內感染的小兒病人之中有273位小兒病人使用了本藥。兩歲以下的小兒病人之治療的安全與療效尚未確定(請參考臨床藥理學與用法用量)。

腎功能損傷的小兒病人使用本藥劑量尚不確定如何調整劑量。

老年人之使用

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，如患有腎功能損傷時，應調整劑量(請參考用法用量)。

一般而言，老年病人的劑量選擇應更加小心注意，通常會由最低劑量範圍開始，反映在肝臟、腎臟或心臟功能下降會更加頻繁以及反映在併發疾病或其他藥物療法上。

含有1 g Piperacillin的本藥複方製劑中也含有54毫克(2.35毫當量)的鈉；在建議的日常治療劑量下，病人每天將額外接受介於780至1040 mg(34.1或45.5 mEq)的鈉。雖然老年人尿液中出現鈉的症狀並不明顯，但這卻是某些疾病(如心臟衰竭)的重要病徵。

已知這個藥物會經由腎臟排除，且腎功能不全的病人使用此藥物出現毒性反應的機率明顯高於一般人；由於老年人的腎功能很可能會較差，因此留意腎功能的變化，並應據此留意劑量的調整。

腎功能損傷

對於Creatinine Clearance ≤ 40 mL/min病人或透析的病人(血液透析及持續性攜帶型腹膜透析)，應根據病人的腎功能損傷程度調整本藥注射劑量(請參考用法用量)。

肝功能受損

本藥劑量調整對肝硬化病人是沒有必要的(參見臨床藥理學–藥效動力學)。

囊腫纖維化病人

如同其他的半合成青黴素，以Piperacillin進行治療會增加囊腫纖維化病人出現發燒及皮疹的機率。

【藥物過量】 依文獻刊載

本藥上市後的藥物過量報告中，大部分病人會出現噁心、嘔吐、腹瀉等症狀，但使用一般的建議劑量時，也可能發生這些症狀。以高於一般建議劑量經靜脈投予時，病人可能會出現神經肌肉激活化或有抽搐的情形，尤其是在腎衰竭的病人(請參考警語–中樞神經系統不良反應)。應給予支持性治療，並根據病人臨床徵狀做症狀治療。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)。注射單一劑量3.375 g的本藥後，可經由透析的方式將體內的Piperacillin與Tazobactam分別移除31%與39%(請參考臨床藥理學)。

【臨床藥理學】 依文獻刊載

作用機轉

本藥是一種抗菌藥物(見**微生物學**)。

藥物動力學

最能預測臨床和微生物療效的本藥藥物動力學參數是達到最小抑制濃度的時間。

藥效動力學

表五概括描述Piperacillin及Tazobactam多次靜脈內給藥後藥效動力學參數的平均值和變異係數(CV%)。

表五：Piperacillin和Tazobactam PK參數平均值(CV%)

Piperacillin

本藥劑量[a]	最高血中濃度 mcg/mL	曲線下面積[b] mcg•h/mL	CL mL/min	V L	$T_{1/2}$ h	CL_R mL/min
2.25 g	134	131 (14)	257	17.4	0.79	--
3.375 g	242	242 (10)	207	15.1	0.84	140
4.5 g	298	322 (16)	210	15.4	0.84	--

Tazobactam

本藥劑量[a]	最高血中濃度 mcg/mL	曲線下面積[b] mcg•h/mL	CL mL/min	V L	$T_{1/2}$ h	CL_R mL/min
2.25 g	15	16.0 (21)	258	17.0	0.77	--
3.375 g	24	25.0 (8)	251	14.8	0.68	166
4.5 g	34	39.8 (15)	206	14.7	0.82	--

[a] Piperacillin及Tazobactam合併給予，輸注超過30分鐘。

[b] 括弧內之數字爲變異係數(coefficients of variation, CV%)。

Piperacillin及Tazobactam的最高血清濃度在本藥靜脈輸液後可立即達到。

Piperacillin的血清濃度在本藥靜脈輸液達30分鐘後，與單獨注射Piperacillin相等劑量所達之濃度相同。穩定狀態血清濃度和注射第一劑時所達的濃度相同，因爲Piperacillin及Tazobactam半衰期較短。

分佈

Piperacillin及Tazobactam兩者各約30%與血清蛋白結合。Piperacillin或Tazobactam之蛋白結合量並不受其他化合物的影響。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、女性生殖器組織(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爲血漿中平均濃度的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(參見**表六**)。

表六：本藥在單一4 g/0.5 g 30-分鐘的靜脈本藥滴注後在特定組織和體液的濃度

組織或體液	N[a]	採樣週期[b] (h)	平均PIP濃度範圍 (mg/L)	組織：血漿範圍	Tazo濃度範圍 (mg/L)	Tazo組織：血漿範圍
皮膚	35	0.5–4.5	34.8–94.2	0.60–1.1	4.0–7.7	0.49–0.93
脂肪組織	37	0.5–4.5	4.0–10.1	0.097–0.115	0.7–1.5	0.10–0.13
肌肉	36	0.5–4.5	9.4–23.3	0.29–0.18	1.4–2.7	0.18–0.30
近端腸黏膜	7	1.5–2.5	31.4	0.55	10.3	1.15
遠端腸黏膜	7	1.5–2.5	31.2	0.59	14.5	2.1
闌尾	22	0.5–2.5	26.5–64.1	0.43–0.53	9.1–18.6	0.80–1.35

[a] 每位受試者提供單一檢體。

[b] 從輸注開始時間。

代謝

Piperacillin會代謝爲對微生物略微有效的去乙基代謝物。

Tazobactam則代謝成單一代謝物但不具藥理及抗菌效力。

排出

對健康受試者，在單劑或多劑注射本藥後，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以及去乙基Piperacillin也由膽汁排出。

特定族群

腎功能損傷

對腎功能損傷的人，給予單一劑量的本藥之後，Piperacillin及Tazobactam的半衰期會隨肌氨酸酐廓清率之下降而延長。當腎臟肌酸酐廓清率低於每分鐘20毫升(20 mL/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。對接受本藥每日推薦劑量的病患，當其肌酸酐廓清率低於40 mL/min時，本藥之劑量宜進行調整(Piperacillin與Tazobactam注射劑，USP)。(對治療腎功能損傷之病人，請參考**用法用量個別之推薦用量**)

血液透析可排除30~40%本藥的劑量，另外5% Tazobactam的劑量以代謝物型態排除。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**。

肝功能受損

對肝硬化的病人與健康受試者比較，Piperacillin及Tazobactam之半衰期各延長25%及18%，但並不必因此差異而需要調整本藥的劑量。

小兒

Piperacillin與Tazobactam之藥物動力學已在2個月及年紀較大的小兒病患做研究。比較年紀較大的兒童與成人，兩主成分之清除率在年紀較小的病患中較慢。

在族群藥動學分析中，年紀9個月至12歲的病患之清除率與成人相當，總體的平均值(標準差)是5.64 (0.34) mL/min/kg。2至9個月的小兒病患之Piperacillin清除率估計爲該平均值的80%。年紀2個月以下的病患Piperacillin清除率比年紀較大的兒童慢；但尚無足夠的根據給予建議劑量。Piperacillin擬似分佈體積之總體的平均值(標準差)是0.243 (0.011) L/kg但不隨年齡改變而不同。

老人

在健康男性受試者中，其年齡在18至35歲(共6人)，與年齡在65至80歲(共12人)，評估年齡對Piperacillin與Tazobactam的藥動學影響。老年人與年輕受試者相比，Piperacillin與Tazobactam的平均半衰期分別高32%和55%。這種差異可能是由於肌酸酐廓清率與年齡相關的變化。

種族

在健康男性志願者中，評估種族對Piperacillin或Tazobactam的影響。Piperacillin與Tazobactam的藥動學在接受單一4/0.5 g劑量的健康志願者中，亞洲人(共9人)與白人(共9人)並無差異。

藥物交互作用

已評估本藥與Aminoglycosides、Probenecid、Vancomycin、Heparin、Vecuronium、Methotrexate在藥動學藥物交互作用的可能性(參見**藥物交互作用**)。

微生物學

作用機轉

Piperacilln 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革蘭氏陰性需氧及厭氧菌。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，包括Richmond-Sykes第三類(Bush Class 2b & 2b')青黴素酶及頭孢子素酶之分子A級酶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不會誘發染色體爲媒介之青黴素酶。

抗菌範圍

本藥已顯示對下列具Piperacillin感受性之菌株以及試管內或臨床感染的β-Lactamase產生菌株(參見**適應症**)有效。

革蘭氏陽性菌：

Staphylococcus aureus(僅Methicillin感受性菌株)

革蘭氏陰性菌：

Acinetobacter baumanii
Escherichia Coli
Haemophilius Influenzae(排除不具β-Lactamase之Ampicillin抗藥菌株)
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa(與Aminoglycoside合併用於治療具藥物感受性菌株)

厭氧菌：

*Bacteroides fragilis group (B. Fragilis, B. Ovatus, B. Thetaiotaomicron*與*B. Vulgatus)*

下列在體外實驗已有資料可查：**但其臨床意義仍未知**。

在體外試驗中，下列大部分微生物(≥90%)，可檢測到本藥的最低抑菌濃度(MIC)小於或等於敏感性試驗臨界值。但這些微生物臨床感染症以本藥治療的安全性及療效仍有待適當且有充分對照的臨床試驗加以驗證。

革蘭氏陽性菌：

Enterococcus faecalis(僅Ampicillin或Penicillin-感受性菌株)
Staphylococcus epidermdis(非Methicillin/Oxacillin抗藥菌株)
Streptococcus agalactiae+
Streptococcus pneumoniae+(僅Penicillin-感受性菌株)
Streptococcus pyogenes+
Viridans group Streptococci+

革蘭氏陰性菌：

Citrobacter koseri
Morazella catarrhalis
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Providencia stuartii
Providencia rettgeri
Salmonella enterica

厭氧菌：

Clostridium perfringens
Bacteroides distasonis
Prevotella melaninogenica

+此類菌株不產生β-Lactamase，因此對Piperacillin單一成分，即具感受性。

感受性試驗方法

建議定期提供體外試驗的所有測試過的抗生素之藥物感受性測試報告給醫師參考，以建構院內與社區感染致病菌株的藥物敏感性概況；體外藥物感受性測試報告將有助於醫師於臨床上選用最有效的抗生素進行治療。

稀釋測定技術：

最低抑菌濃度(MIC)的是以定量方法進行標定，以評估細菌對抗生素的感受性，且確認最低抑菌濃度必須依循標準化的步驟進行。標準化的步驟是以稀釋方式在瓊脂或培養液進行細菌培養，或在標準濃度的菌液中加入標準含量的Piperacillin與Tazobactam粉末[1,2]進行檢測。MIC的標定應以經連續稀釋的Piperacillin稀釋液加入固定濃度(4 μg/mL)的Tazobactam進行。MIC值應依表七的標準進行判讀。

擴散測定技術：

透過測量抑菌圈直徑的定量分析方式，再現性地評估細菌對抗微生物製劑感受性。抑菌圈直徑評估細菌對抗菌藥物的敏感性。應選用一種標準測試方法和標準濃度菌液測定抑菌圈直徑[1,3]。以含有本藥100 mcg/10 mcg之試藥片測試本藥對標準濃度菌液所產生的抑菌圈直徑大小，並根據表七的標準判讀抑菌圈的直徑。

厭氧菌檢測技術

厭氧菌對本藥感受性是利用瓊脂稀釋法進行標定[4]。

表七：本藥的感受性判讀標準

致病原	判讀感受性結果標準					
	擴散試驗最小抑制濃度 (MIC in μg/mL)			擴散試驗 (抑菌環直徑單位爲mm)		
	具感受性	具中度感受性	具抗藥性	具感受性	具中度感受性	具抗藥性
Enterobacteriaceae	≤16	32-64	≥128	≥21	18-20	≤17
Acinetobacter baumanii	≤16	32-64	≥128	≥21	18-20	≤17
Haemophilus influenzae[a]	≤1	-	≥2	≥21	-	-
Pseudomonas aeruginosa	≤16	32-64	≥128	≥21	15-20	≤14
Bacteroides fragilis group	≤32	64	≥128	-	-	-

[a]：在大氣下將檢體的一個菌落培養於35°C的Haemophilus Test Medium達20~24小時後，才可根據本表進行*Haemophilus influenzae*的感受性結果判讀。

注意：葡萄球菌對本藥的感受性可能僅能從測試青黴素和cefoxitin或oxacillin推斷。

若試驗報告爲具感受性(S)時，則表示血中的抗菌成分可達此濃度時，一般是可達到抑制感染部位此病原菌的效果。若試驗報告爲具中度感受性(I)時，則表示該結果尙待確定，而且如果該微生物對其他臨床可取得的藥物感受性亦不明顯時，則應重新進行藥物感受性試驗。決定臨床的治療劑量時，應考量藥物是否會因生理因素而在身體某部位具有較高濃度，或因臨床狀況需考慮將藥物劑量調高時，可參考此判讀分類方式的藥物濃度進行劑量的調整。此判讀分類方式亦提供了一個緩衝的空間，以防因某些細微或不能控制的技術因素，而引起判讀上的重大差異。若試驗報告爲具抗藥性(R)時，則表示該感染部位即使本抗菌成分在一般可達到的血中濃度下，不太可能具有抑制此致病菌株的能力，此時應選用其他的治療方式。

品質管制

標準化感受性試驗須使用有品質管制的微生物以監測和確保耗材和試劑在測定中所用的準確度和精確度，以及個人操作技術[1,2,3,4]。表八列出了本藥粉末的標準劑量。有品質管制的細菌是指在其抗藥性機制及基因表現上具有生物特異性的菌株。品質管制所使用的特異性的菌種在臨床使用上並不具意義。

表八：確認本藥感受性試驗結果的合理品質管制範圍

品管菌種	可接受的品質管制範圍	
	最小抑制濃度 (MIC，單位爲mcg/mL)	擴散試驗 (抑菌圈直徑單位爲mm)
Escherichia coli ATCC 25922	1-4	24-30
Escherichia coli ATCC 35218	0.5-2	24-30
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	1-8	25-33
Haemophilus influenzae[a] ATCC 49247	0.06-0.5	33-38
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.25-2	-
Staphylococcus aureus ATCC 25923	-	27-36
Bacteroides fragilis ATCC 25285[b]	0.12-0.5	-
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741[b]	4-16	-
Clostridium difficile[b] ATCC 700057	4-16	-
Eubacterium lentum[b] ATCC 43055	4-16	-

[a]：將懸浮菌液滴落與培養於35°C的Haemophilus Test Medium達20~24小時後，才可根據本表進行*Haemophilus influenzae*的品質管控檢測。

[b]：*Bacteroides fragilis*和*Bacteroides thetaiotaomicron*的品質管制範圍僅適用於使用瓊脂稀釋法進行測試。

【非臨床毒物學】 依文獻刊載

致癌性、致突變性、生殖力減弱

尚未進行本藥的動物之長期致癌性試驗。

本藥

進行微生物致突變性檢驗，非定期DNA合成(UDS)試驗，哺乳動物點突變(中國田鼠卵巢細胞HPRT)檢驗，以及哺乳動物細胞(BALB/c-3T3)轉型試驗時，本藥呈陰性反應。在體內，本藥並無誘發大鼠染色體異常。

本藥

在大鼠上的生殖研究，當本藥靜脈內給予高達1280/320 mg/kg的劑量時，也沒有發現損害生育力的證據，本劑量與依體表面積(mg/m^2)算出人類每日最大推薦劑量類似。

【病人資訊】 依文獻刊載

嚴重過敏反應

請告知患者、其家人或照護者，可能會發生需要立即接受治療的嚴重過敏反應，包括嚴重皮膚過敏反應。應詢問患者過去是否曾對本藥、其他β-Lactam(包括頭孢子素)或其他過敏原有任何過敏反應(請參見**警語**)。

腹瀉

請告知患者、其家人或照護者，腹瀉是抗生素常引起的問題，停用抗生素通常便會停止；有時在開始抗生素治療後發生，甚至到服用最後一劑抗生素的兩個月或更多個月後，病人仍可能有水樣便和便血(有或無胃痙攣和發燒)。如果發生這種情況，病人應盡快聯絡醫師。

抗生素抗藥性

病人接受包括抗生素治療時，應被告知抗生素僅可用於治療細菌感染症，而無法治療病毒感染症(如感冒)，本藥也不例外；開始以本藥治療細菌感染症時，即使在療程初期病人的症狀已有明顯改善，仍必須提醒病人要完成整個療程。間歇性的用藥或未完成完整的療程時，可能會有(1)現行療程的療效降低；(2)提高細菌產生抗藥性的機率；這將導致未來可能無法再以本藥或其他抗生素進行治療。

【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℃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 IND. CO., LTD.
公 司 地 址：台中市大甲區中山路1段1191號
電　　話：(04)26875100
台中幼獅三廠：台中市大甲區日南里工六路26號