



## 7.4 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。[請參考**警語(5.3)**]

## 7.5 Vecuronium

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

## 7.6 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TAZOCIN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。

## 7.7 實驗室檢驗作用

有報告指出接受Piperacillin/Tazobactam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Piperacillin/Tazobactam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TAZOCIN時，以銅還原法(CLINITEST<sup>®</sup>)檢測尿中葡萄糖，可能導致偽陽性反應，因此宜依據酶素性葡萄糖氧化反應法。

## 8. 特定族群使用

### 8.1 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<sup>2</sup>]換算)的Piperacillin/Tazobactam，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<sup>2</sup>]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期間，或從妊娠期第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)劑量的Piperacillin/Tazobactam。評估在最高劑量下(根據體表面積[mg/m<sup>2</sup>]換算，在小鼠和大鼠中分別為Piperacillin/Tazobactam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<sup>2</sup>]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Piperacillin/Tazobactam，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Piperacillin/Tazobactam ≥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。

從妊娠期第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Piperacillin/Tazobactam ≥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。

### 8.2 泌乳

#### 風險摘要

Piperacillin可分泌於母乳中，Tazobactam分佈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TAZOCIN的臨床需求，以及喝母乳之兒童因TAZOCIN或因母親潛在狀況引起的任何潛在不良影響等面向，作一併的考量。

### 8.4 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TAZOCIN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Piperacillin/Tazobactam。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(12)與用法用量(2)**]。腎功能損傷的小兒病人使用TAZOCIN劑量尚不確定如何調整劑量。

### 8.5 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(2)**]。

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1g Piperacillin的TAZOCIN複方製劑中也含有64 mg (2.79 mEq)的鈉；在建議的日常治療劑量下，病人每天將額外接受768或1024 mg (33.5或44.6 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。

### 8.6 腎功能損傷

對於creatinine clearance ≤40 mL/min病人或透析的病人(血液透析及持續性攝帶型腹膜透析)，應根據病人的腎功能損傷程度調整TAZOCIN注射劑量[請參考**用法用量(2)**]。

### 8.7 肝功能受損

TAZOCIN劑量調整對肝硬化病人是沒有必要的[請參考**臨床藥理學(12.3)**]。

### 8.8 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。

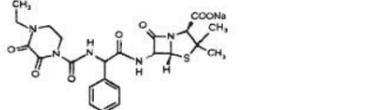
### 10. 藥物過量

Piperacillin/Tazobactam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癲癇發作的情形，尤其是在腎衰竭的病人[請參考**警語(5.4)**]。

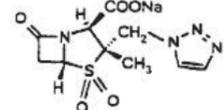
應給予支持性治療，並根據病人臨床徵狀做症狀治療。Piperacillin或Tazobactam過高之血清濃度可由血液透析加以降低[請參考**臨床藥理學(12)**]。注射單一劑量3.375 g的Piperacillin/Tazobactam後，可經由透析的方式將體內的Piperacillin和Tazobactam分別移除31%與39% [請參考**臨床藥理學(12)**]。

### 11. 成分

TAZOCIN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C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>7</sub>S，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C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub>S，分子量為322.3。Tazobactam Sodium之構造式如下：



TAZOCIN, Piperacillin/Tazobactam靜脈複方注射劑，為白色至微黃色之減菌凍晶粉末，含Piperacillin和Tazobactam鈉鹽，分裝於玻璃小瓶。此配方含有edetate disodium (dihydrate)(EDTA) citric acid以及sodium bicarbonate (調整pH值)。

每瓶2.25公克裝的TAZOCIN，含有可供足量抽取之Piperacillin Sodium相當於2公克的Piperacillin以及Tazobactam Sodium相當於0.25公克的Tazobactam及0.5毫克的edetate disodium (dihydrate)(EDTA)。

每瓶4.5公克裝的TAZOCIN含有可供足量抽取之Piperacillin Sodium相當於4公克的Piperacillin以及Tazobactam Sodium相當於0.5公克的Tazobactam及1毫克的Edetate disodium (dihydrate)(EDTA)。

TAZOCIN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2.79毫當量(64毫克)的鈉離子。

## 12. 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

TAZOCIN是一種抗菌藥物[請參考**微生物學(12.4)**]。

### 12.2 藥物動力學

最能預測臨床和微生物療效的piperacillin/tazobactam藥物動力學參數是達到最小抑制濃度的時間。

### 12.3 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						
Piperacillin/Tazobactam劑量 <sup>a</sup>	最高血中濃度C <sub>max</sub> (mcg/mL)	曲線下面積AUC <sup>b</sup> (mcg•h/mL)	CL (mL/min)	V (L)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>R</sub> (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						
Piperacillin/Tazobactam劑量 <sup>a</sup>	最高血中濃度C <sub>max</sub> (mcg/mL)	曲線下面積AUC <sup>b</sup> (mcg•h/mL)	CL (mL/min)	V (L)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>R</sub> (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	--

<sup>a</sup> Piperacillin及Tazobactam合併給予，輸注超過30分鐘。

<sup>b</sup> 括弧內[ ]之數字為變異係數(coefficients of variation, [CV%])。

C<sub>max</sub>：最高血中濃度、AUC：曲線下面積、CL = 清除率、CL<sub>R</sub> = 腎臟清除率、V = 分佈體積、T<sub>1/2</sub> = 排除半衰期

Piperacillin及Tazobactam的最高血清濃度在TAZOCIN靜脈輸液後可立即達到。Piperacillin的血清濃度在TAZOCIN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，因為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： Piperacillin/Tazobactam在單一4 g/0.5 g 30-分鐘的靜脈TAZOCIN滴注後在特定組織和體液的濃度						
組織或體液	N <sup>a</sup>	採樣週期 <sup>b</sup> (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	0.18–0.30
肌肉	36	0.5–4.5	9.4–20.3	0.29–0.18	1.4–2.7	0.10–0.13
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
鬮尾	22	0.5–2.5	26.5–64.1	0.43–0.53	9.1–18.6	0.80–1.35

<sup>a</sup> 每位受試者提供單一檢體。

<sup>b</sup> 從輸注開始時間。

#### 代謝

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。

#### 排出

對健康受試者，在單劑或多劑不等注射TAZOCIN後，其血清中Piperacillin及Tazobactam的半衰期由0.7至1.2小時不等，並不受劑量多重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以及去乙酰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Piperacillin/Tazobactam之後，Piperacillin及Tazobactam的半衰期會隨肌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TAZOCIN每日推薦劑量的病人，當其

肌酸酐廓清率低於40 mL/min時，TAZOCIN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(2)個別之推薦用量**)血液透析可排除30–40% Piperacillin/Tazobactam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(2)**。

#### 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TAZOCIN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人做研究。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人中較慢。

在族群藥動學分析中，年紀9個月至12歲的病人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個月的小兒病人之Piperacillin清除率估計為該平均值的80%。年紀2個月以下的病人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的藥動學在接受單一4/0.5g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TAZOCIN與aminoglycosides、probenecid、vancomycin、heparin、vecuronium、methotrexate在藥動學藥物交互作用的可能性[請參考**藥物交互作用(7)**]。

### 12.4 微生物學

#### 作用機轉

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。

#### 抗菌活性

### TAZOCIN已顯示對下列微生物之大部分分離菌株的體外及臨床感染有效[請參考適應症(1)]：

#### 嗜氧菌

革蘭氏陽性菌：

*Staphylococcus aureus* (僅Methicillin感受性菌株)

革蘭氏陰性菌：

*Acinetobacter baumannii*

*Escherichia Coli*

*Haemophilus 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，下列大部分細菌(≥90%)，可檢測到Piperacillin/Tazobactam對抗類似鼠或生物群之菌株的最低抑菌濃度(MIC)小於或等於敏感性試驗臨界值。但這些細菌引起的臨床感染症以TAZOCIN治療的療效仍有待適當且有充分對照的臨床試驗加以驗證。

#### 嗜氧菌

革蘭氏陽性菌：

*Enterococcus faecalis* (僅ampicillin或penicillin-感受性菌株)

*Staphylococcus epidermidis* (非Methicillin/Oxacillin抗藥菌株)

*Streptococcus agalactiae*<sup>†</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>†</sup> (僅penicillin-感受性菌株)

*Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>

*Viridans group Streptococci*<sup>†</sup>

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*

<sup>†</sup>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

有關本藥品經美國食品藥物管理局認可之藥物敏感性測試規範，以及相關測試方法及品質控制標準，請參閱https://www.fda.gov/STIC。

## 13. 非臨床毒物學

### 13.1 致癌性、致突變性、生殖力減弱

#### 致癌性

尚未進行Piperacillin/Tazobactam、Piperacillin或Tazobactam的動物之長期致癌性試驗。

#### 突變性

進行微生物突變性檢驗，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，Piperacillin/Tazobactam呈陰性反應。在體內，Piperacillin/Tazobactam並無誘發大鼠染色體異常。

#### 生育力

在大鼠上的生殖研究，當piperacillin/tazobactam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<sup>2</sup>)算出人類每日最大推薦劑量類似。

### 15. 參考文獻

1. Jansen J-US, Hein L, Lundgren B, et al. BMJ Open 2012; 2:e000635. doi:10.1136.

### 16. 包裝

2.25公克、4.5公克小瓶，100支以下裝

TAZOCIN在配製前應保存在攝氏15–30度(華氏59–86度)控制室溫下。

### 17. 病人資訊

#### 嚴重過敏反應

請告知病人、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。應詢問病人過去是否曾對TAZOCIN、其他β-lactam (包括頭孢子素)或其他過敏原有任何過敏反應[請參考**警語(5.2)**]。

#### 腹瀉

請告知病人、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長時間後，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