



## ทาโซซิทน\*

### ทาโซซิทน\*

พิเพอราซิลลิน โซเดียม/ทาโซแบคแทม โซเดียม ยาปราศจากเชื้อสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

### ลักษณะผลิตภัณฑ์

ผงยาหรือก้อนยาปราศจากเชื้อสีขาวถึงสีขาวออกเหลืองอ่อนที่ถูกทำให้แห้งภายใต้ความเย็น ประกอบด้วยพิเพอราซิลลิน และทาโซแบคแทมในรูปแบบเกลือโซเดียม บรรจุในขวดยาฉีด โดยปราศจากสารกันเสีย

**ทาโซซิทน** ขนาด 4.5 กรัม: ในแต่ละขวดสำหรับใช้ครั้งเดียวประกอบด้วยผงยาปราศจากเชื้อของพิเพอราซิลลิน โซเดียม เทียบเท่ากับพิเพอราซิลลิน 4 กรัม และผงยาปราศจากเชื้อของทาโซแบคแทม โซเดียม เทียบเท่ากับทาโซแบคแทม 0.5 กรัม

ในแต่ละขวด**ทาโซซิทน** ในสูตรที่มีการปรับเปลี่ยน (reformulation) ประกอบด้วยโซเดียมทั้งหมด 2.84 mEq (65 มิลลิกรัม) ต่อพิเพอราซิลลิน 1 กรัม ผลิตภัณฑ์ประกอบด้วย edetate disodium (dihydrate) (EDTA) 1 มิลลิกรัม และ citric acid (monohydrate) as anhydrous free acid 144 มิลลิกรัม ต่อขวด

### ประโยชน์

พิเพอราซิลลิน เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มเพนนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบทั้งชนิด aerobic และ anaerobic มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยยับยั้งการสังเคราะห์ผนังกัน (septum) และผนังเซลล์ของเชื้อ ทาโซแบคแทม ซึ่งมีโครงสร้างเป็น triazolylmethyl penicillanic acid sulphone มีฤทธิ์สูงในการยับยั้ง เบต้าแลคแทมเมส หลายชนิดโดยเฉพาะเอนไซม์ที่สร้างมาจากส่วนพลาสมิด ซึ่งมักทำให้เกิดการดื้อยาต่อยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน และเซฟาโลสปอริน รวมทั้งเซฟาโลสปอรินรุ่นที่สาม ด้วยการมีทาโซแบคแทมในตำรับของ**ทาโซซิทน**ช่วยเพิ่มและขยายขอบเขตการออกฤทธิ์ของพิเพอราซิลลินต่อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสหลายชนิดซึ่งโดยปกติมักดื้อต่อพิเพอราซิลลินและยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบต้าแลคแทมอื่น ๆ ดังนั้น **ทาโซซิทน**จึงรวมคุณสมบัติของยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างเข้ากับคุณสมบัติของการยับยั้งเบต้าแลคแทมเมส **ทาโซซิทน** มีฤทธิ์ต้านจุลชีพสูงมากต่อเชื้อที่ไวต่อพิเพอราซิลลิน และต่อเชื้อที่สร้างเบต้าแลคแทมเมสที่ดื้อต่อพิเพอราซิลลินด้วย

ฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบ: มีฤทธิ์ต่อสายพันธุ์ส่วนใหญ่ของแบคทีเรียทั้งที่สร้างเบต้าแลคแทมเมสจากพลาสมิท และไม่สร้างเบต้าแลคแทมเมส ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (รวมทั้ง *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*), *Proteus* spp. (รวมทั้ง *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella* spp. (รวมทั้ง *M. catarrhalis*), *Haemophilus* spp. (รวมทั้ง *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*), *Pasteurella multocida*, *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis* และมีฤทธิ์ต่อเชื้อ *Enterobacter* spp. หลายสายพันธุ์ทั้งที่สร้างเบต้าแลคแทมเมสจากโครโมโซมและไม่สร้างเบต้าแลคแทมเมส (รวมทั้ง *E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Citrobacter* spp. (รวมทั้ง *C. freundii*, *C. diversus*), *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp. (รวมทั้ง *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Pseudomonas aeruginosa* และ *Pseudomonas* spp. อื่น ๆ (รวมทั้ง *P. cepacia*, *P. fluorescens*), *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp.

ฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมบวก: มีฤทธิ์ต่อสายพันธุ์ของแบคทีเรียทั้งที่สร้างและไม่สร้างเบต้าแลคแทมเมส ได้แก่ streptococci (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Group C, Group G), enterococci (*E. faecalis*), *Staphylococcus aureus* (แต่ไม่ออกฤทธิ์ต่อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อเมธิซิลลิน), *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* (coagulase-negative staphylococci), corynebacteria, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp.

ฤทธิ์ต่อเชื้อ anaerobic bacteria: ทั้งที่สร้าง และไม่สร้างเบต้าแลคแทมเมส ได้แก่ *Bacteroides* spp. (รวมทั้ง *B. bivius*, *B. disiens*, *B. capillosus*, *B. melaninogenicus*, *B. oralis*), เชื้อในกลุ่ม *Bacteroides fragilis* (รวมทั้ง *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. asaccharolyticus*), รวมทั้ง *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., เชื้อในกลุ่ม *Eubacterium*, *Clostridia* spp. (รวมทั้ง *C. difficile*, *C. perfringens*), *Veillonella* spp., และ *Actinomyces* spp.

### การศึกษา MERINO (การติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจาก ESBL producing organisms)

ในการศึกษาทางคลินิก เก็บข้อมูลไปข้างหน้า แบบสุ่ม เพื่อศึกษาความไม่ด้อยกว่า การรักษาแบบ definitive (กล่าวคือ พิจารณาจากความไวต่อยาที่ได้ยืนยันในการทดลองนอกร่างกาย) ด้วยพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมไม่บรรลุนิยามของความไม่ด้อยกว่าในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการตายที่ 30 วัน ในการรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* หรือเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้าง ESBL ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการขั้นวิกฤติ ผู้ป่วยทั้งสิ้น 23 รายจาก 187 ราย (ร้อยละ 12.3) ที่ได้ถูกสุ่มให้รับพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมได้บรรลุนิยามหลักคือการตายที่ 30 วัน เมื่อเทียบกับผู้ป่วย 7 รายจาก 191 ราย (ร้อยละ 3.7) ที่ได้ถูกสุ่มให้รับเมอโรเฟนิม (ความแตกต่างของความเสี่ยง [risk difference], 8.6% [1-sided 97.5% CI - ∞ ถึง 14.5%]; P = 0.90 สำหรับความไม่ด้อยกว่า) ทั้งนี้พบการหายเป็นปกติทางคลินิกและทางจุลชีววิทยาภายในวันที่ 4 ในผู้ป่วย 121 รายจาก 177 ราย (ร้อยละ 68.4) ในกลุ่มที่ได้รับพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม เมื่อเทียบกับผู้ป่วย 138 รายจาก 185 ราย (ร้อยละ 74.6)

ที่ได้ถูกสุ่มให้รับเมโรพีเนม (ความแตกต่างของความเสียหาย,  $-6.2\%$  [95% CI,  $-15.5$  ถึง  $3.1\%$ ];  $P = 0.19$ ) สาเหตุของการตายที่ไม่สมดุลง่ายยังไม่ชัดเจน การศึกษานี้ไม่ได้รับการสนับสนุนโดย Pfizer

## เภสัชจลนศาสตร์

### การกระจายตัวของยา

ทั้งพิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 30% โดยที่สารประกอบอื่น ๆ ไม่มีผลต่อการจับกับโปรตีนของพิเพอราซิลลิน หรือทาโซแบคแทม เมตาบอไลต์ของทาโซแบคแทมมีการจับกับโปรตีนเพียงเล็กน้อย

**ทาโซซิน** กระจายตัวอยู่ทั่วไปในเนื้อเยื่อและของเหลวทั่วร่างกาย รวมถึงเยื่อเมือกบุลำไส้ (intestinal mucosa) ผนังลำไส้ ปอด น้ำดี และ กระดู โดยปกติความเข้มข้นเฉลี่ยที่เนื้อเยื่ออยู่ที่ 50% ถึง 100% ของความเข้มข้นในพลาสมา

### เมตาบอไลซึม

พิเพอราซิลลินถูกเมตาบอไลซ์อยู่ในรูปของ desethyl metabolite ซึ่งมีฤทธิ์ทางจุลชีววิทยาอ่อนข้าน้อย สำหรับทาโซแบคแทมถูกเมตาบอไลซ์ได้เป็นเมตาบอไลต์เดี่ยวที่ไม่มีฤทธิ์ทางจุลชีววิทยา

### การกำจัดยา

พิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมถูกกำจัดทางไตโดยผ่าน glomerular filtration และ tubular secretion พิเพอราซิลลินถูกกำจัดอย่างรวดเร็วทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 68% ของขนาดยาที่ให้ สำหรับทาโซแบคแทมและเมตาบอไลต์ถูกกำจัดทางไตเป็นส่วนใหญ่ โดยอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 80% ของขนาดยาที่ให้และปริมาณส่วนที่เหลือถูกขับออกในรูปของเมตาบอไลต์เดี่ยว พิเพอราซิลลิน ทาโซแบคแทม และ desethyl piperacillin มีการกำจัดออกทางน้ำดีด้วย

ภายหลังการให้ยา **ทาโซซิน** ให้แก่อาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ครั้งเดียว หรือ หลายครั้ง (ได้ส) พบว่าค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาของพิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมอยู่ในช่วง 0.7 – 1.2 ชั่วโมง โดยที่ขนาดยาและระยะเวลาในการหยุดยาเข้าหลอดโลหิตดำช้า ๆ ไม่มีผลต่อค่าครึ่งชีวิต ทั้งพิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาเพิ่มขึ้นหากการกำจัดยาทางไต (renal clearance) ลดลง ทาโซแบคแทมไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของพิเพอราซิลลินเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ พิเพอราซิลลินมีผลทำให้อัตราการกำจัดยาของทาโซแบคแทมลดลง

### ประชากรกลุ่มเฉพาะ

ค่าครึ่งชีวิตของพิเพอราซิลลินและของทาโซแบคแทมในผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งเพิ่มขึ้นประมาณ 25% และ 18% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

ค่าครึ่งชีวิตของพิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมเพิ่มขึ้นเมื่อ creatinine clearance ลดลง ค่าครึ่งชีวิตของพิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมเมื่อ creatinine clearance ต่ำกว่า 20 มิลลิลิตร/นาที จะเพิ่มขึ้น

สองเท่าและสี่เท่าตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

การฟอกเลือดผ่านไตเทียมขจัดพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมออกไปได้ 30% ถึง 50% โดยขนาดยาทาโซแบคแทมอีก 5% ของจะถูกขจัดออกในรูปเมตาบอไลต์ของทาโซแบคแทม การล้างไตทางช่องท้องขจัดขนาดยาพิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมออกไปได้ประมาณ 6% และ 21% ตามลำดับ โดยขนาดยาทาโซแบคแทมจะถูกขจัดออกสูงสุดได้ถึง 18% ในรูปเมตาบอไลต์ของทาโซแบคแทม

## ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

### ฤทธิ์ก่อมะเร็ง

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ก่อมะเร็งของพิเพอราซิลลิน ทาโซแบคแทม หรือการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน

### ฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์

พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบในการทดสอบ microbial mutagenicity assays พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบในการทดสอบ unscheduled DNA synthesis (UDS) พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบในการทดสอบ mammalian point mutation (Chinese hamster ovary cell hypoxanthine phosphoribosyl transferase [HPRT]) assay

พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบในการทดสอบ mammalian cell (BALB/c-3T3) transformation assay การศึกษาภายในร่างกายไม่พบว่าพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมก่อให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมในหนูขาวที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ

พิเพอราซิลลินให้ผลเป็นลบในการทดสอบ microbial mutagenicity assays ไม่พบความเสียหายทางดีเอ็นเอในแบคทีเรีย (Rec assay) ที่ได้รับพิเพอราซิลลิน พิเพอราซิลลินให้ผลเป็นลบในการทดสอบ UDS ในการทดสอบ mammalian point mutation (mouse lymphoma cells) assay พิเพอราซิลลินให้ผลเป็นบวก พิเพอราซิลลินให้ผลเป็นลบในการทดสอบ cell (BALB/c-3T3) transformation assay การศึกษาภายในร่างกายไม่พบว่าพิเพอราซิลลินก่อให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมในหนูขาวที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ

ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบในการทดสอบ microbial mutagenicity assays ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบในการทดสอบ UDS ในการทดสอบ mammalian point mutation (Chinese hamster ovary cell HPRT) assay ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบ แต่ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นบวกในการทดสอบ mammalian point mutation assay อีกแบบหนึ่ง (mouse lymphoma cells) ทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบในการทดสอบ cell (BALB/c-3T3) transformation assay การทดสอบพันธุกรรมระดับเซลล์ในหลอดทดลอง (Chinese hamster lung cells) assay พบว่าทาโซแบคแทมให้ผลเป็นลบ การศึกษาภายใน

ร่างกายไม่พบว่าทาโซแบคแทมก่อให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมในหนูขาวที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ

### ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

จากการศึกษาการพัฒนาของตัวอ่อน-ทารกในครรภ์ ไม่พบหลักฐานของการเกิดลูกวิรูปหลังได้รับยาทาโซแบคแทมหรือพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมร่วมกันทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามพบว่าน้ำหนักของตัวอ่อนในครรภ์ลดลงเล็กน้อยในหนูขาวที่ได้รับยาในขนาดยาที่เป็นพิษต่อแม่ การให้ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมโดยฉีดเข้าทางช่องท้องสัมพันธ์กับการลดลงของจำนวนลูกในครอกและการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของความผิดปกติในโครงกระดูกที่ไม่รุนแรง (ความล่าช้าในการสร้างกระดูก) ที่ขนาดยาซึ่งเป็นพิษต่อแม่ พบความบกพร่องในพัฒนาการก่อนคลอด/หลังคลอด (น้ำหนักของลูกหนูขาวลดลง การเกิดไรซีฟเพิ่มขึ้น การตายในลูกหนูขาวเพิ่มขึ้น) โดยสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อแม่

### ความบกพร่องในการเจริญพันธุ์

การศึกษาระบบสืบพันธุ์ในหนูขาวไม่พบหลักฐานที่แสดงถึงความบกพร่องในการเจริญพันธุ์เนื่องมาจากทาโซแบคแทม หรือพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมที่ให้โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง

### ข้อบ่งใช้

**ทาโซซิน** มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดทั่วร่างกาย (systemic) และ/หรือการติดเชื้อเฉพาะที่ซึ่งตรวจพบหรือสงสัยว่าเกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยานี้ ได้แก่ การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนล่าง การติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ (มีภาวะแทรกซ้อนและไม่มีภาวะแทรกซ้อน) การติดเชื้อภายในช่องท้อง การติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนัง การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิต การติดเชื้ออวัยวะสืบพันธุ์ของหญิงซึ่งได้แก่ ภาวะที่เนื้อเยื่อคล้ายเยื่อมดลูกเกิดในที่ต่าง ๆ ของเชิงกรานหรือผนังช่องท้อง ภายหลังคลอด (postpartum endometritis) และ การอักเสบของเชิงกราน (pelvic inflammatory disease (PID)) การติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อหลายชนิดร่วมกัน: **ทาโซซิน** มีข้อบ่งใช้ในการรักษาสำหรับการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อหลายชนิดร่วมกัน รวมทั้งในกรณีที่สงสัยว่าจะเกิดจากเชื้อชนิด aerobic และ anaerobic (สำหรับการติดเชื้อภายในช่องท้อง การติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนัง การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง)

**ทาโซซิน** เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ใหญ่หรือเด็กที่มีภาวะเม็ดโลหิตขาวชนิด neutrophil ต่ำ

ผู้ป่วยเด็กที่ต้องรักษาอยู่ในโรงพยาบาล อายุ 2-12 ปี **ทาโซซิน** มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อภายในช่องท้อง รวมทั้งใส่ดิ่งอักเสบซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนของการแตก หรือมีหนองเกิดขึ้น ช่องท้องอักเสบ และการติดเชื้อของทางเดินน้ำดี ยังไม่มีการประเมินถึงข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปี นอกจากการใช้**ทาโซซิน**ในภาวะดังกล่าวข้างต้นแล้ว **ทาโซซิน**ยังใช้ได้ผลในการรักษาการติดเชื้ออื่นที่เกิดจากเชื้อที่ไวต่อพิเพอราซิลลิน เนื่องจาก**ทาโซซิน**มีพิเพอราซิลลินเป็นส่วนประกอบ ดังนั้น ในการ

รักษาการติดเชื้อแบบผสม (mixed infections) ซึ่งเกิดจากเชื้อที่ไวต่อพิเพอราซิลลิน และเชื้อที่สร้างเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสที่ไวต่อทาโซซิม จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมด้วยอีก **ทาโซซิม** มีประโยชน์โดยเฉพาะในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อหลายชนิดร่วมกัน และในการให้การรักษาก่อนที่จะทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา เนื่องจาก**ทาโซซิม**มีฤทธิ์กว้าง สามารถครอบคลุมเชื้อได้หลายชนิด

**ทาโซซิม** ออกฤทธิ์เสริมกับยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* บางสายพันธุ์ การใช้ยาร่วมกันได้ผลดีโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ ควรใช้ยาทั้งสองชนิดในขนาดใช้ที่เต็มสำหรับการรักษา ทั้งนี้ที่ทราบผลของการเพาะเชื้อและผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาแล้วควรปรับการใช้ยาดำเนินการตามที่เป็น

หมายเหตุ: สำหรับภาวะเลือดมีแบคทีเรียที่เกี่ยวข้องอันเนื่องมาจากเชื้อที่สร้าง extended-beta-lactamase (ESBL) ดูหัวข้อ ประโยชน์

## ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

### การให้ยา

ต้องให้**ทาโซซิม** โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ (เช่น นานกว่า 20-30 นาที)

### วิธีการผสมยา

**ให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น:** ละลายผงยาแต่ละขวดด้วยสารละลายสำหรับเจือจางยาปริมาณ 20 มิลลิลิตร โดยใช้สารสำหรับเจือจางยาชนิดใดชนิดหนึ่งดังต่อไปนี้:

สารสำหรับเจือจางยาเพื่อละลายผงยา:

- 0.9% Sodium chloride for injection
- Sterile water for injection
- Dextrose 5%
- Bacteriostatic saline/parabens
- Bacteriostatic water/parabens
- Bacteriostatic saline/benzyl alcohol
- Bacteriostatic water/benzyl alcohol

อาจเจือจางสารละลายของยา**ทาโซซิม**ที่ประกอบด้วย EDTA ที่ผสมแล้วต่อไปจนได้ปริมาตรตามที่ต้องการ (เช่น 50 มิลลิลิตร ถึง 150 มิลลิลิตร) ด้วยตัวทำละลายที่เข้ากันได้สำหรับใช้ทางหลอดเลือดดำชนิดใดชนิดหนึ่ง ดังรายการด้านล่าง

- 0.9% Sodium chloride for injection
- Sterile water for injection<sup>†</sup>
- Dextrose 5%

- Dextran 6% in saline
- Lactated Ringer's Injection
- Hartmann's solution
- Ringer's acetate
- Ringer's acetate/malate

† ปริมาตรของ sterile water for injection ต่อ dose ที่มากที่สุดที่แนะนำ คือ 50 มิลลิลิตร

## ขนาดยา

ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดโลหิตขาวชนิด neutrophil ต่ำและมีอาการแสดงของการติดเชื้อ (เช่น มีไข้) ควรได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะตาม empirical antibiotic therapy โดยทันที ก่อนที่จะได้รับผลจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**ผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับขนาดยาของผู้ใหญ่:** ขนาดใช้ปกติสำหรับผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับขนาดยาของผู้ใหญ่และมีการทำงานของไตปกติ คือ **ทาโซซิม** ขนาด 4.5 กรัม (พิเพอราซิลลิน 4 กรัมและทาโซแบคแทม 0.5 กรัม) ทุก 8 ชั่วโมง ขนาดยารวมที่ให้ต่อวันขึ้นกับความรุนแรง และตำแหน่งของการติดเชื้อ โดยสามารถใช้**ทาโซซิม**ได้ตั้งแต่ 2.25 กรัม (พิเพอราซิลลิน 2 กรัม และทาโซแบคแทม 0.25 กรัม) ถึง 4.5 กรัม (พิเพอราซิลลิน 4 กรัม และทาโซแบคแทม 0.5 กรัม) ทุก 6 หรือ 8 ชั่วโมง

ในกรณีที่ภาวะเม็ดโลหิตขาวชนิด neutrophil ต่ำ (neutropenia) ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ**ทาโซซิม** 4.5 กรัม (พิเพอราซิลลิน 4 กรัม และทาโซแบคแทม 0.5 กรัม) ทุก 6 ชั่วโมงร่วมกับอะมิโนกลัยโคไซด์

**ผู้สูงอายุ:** อาจใช้**ทาโซซิม**ในขนาดเท่ากับที่ใช้ในผู้ใหญ่ ยกเว้นในกรณีที่มีความผิดปกติของการทำงานของไต (โปรดดูด้านล่าง):

## ภาวะเม็ดโลหิตขาวชนิด neutrophil ต่ำในเด็ก

สำหรับเด็กที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ควรปรับขนาดยาเป็น 90 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (พิเพอราซิลลิน 80 มิลลิกรัม/ทาโซแบคแทม 10 มิลลิกรัม) โดยให้ทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับอะมิโนกลัยโคไซด์ โดยไม่เกิน 4.5 กรัม (พิเพอราซิลลิน 4 กรัม และทาโซแบคแทม 0.5 กรัม) ทุก 6 ชั่วโมง

**ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กที่ต้องรักษาอยู่ในโรงพยาบาลด้วยโรคติดเชื้อภายในช่องท้อง** สำหรับเด็กอายุ 2-12 ปีที่มีน้ำหนักไม่เกิน 40 กิโลกรัม และมีการทำงานของไตปกติ ขนาดยาที่แนะนำคือ 112.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (พิเพอราซิลลิน 100 มิลลิกรัม/ทาโซแบคแทม 12.5 มิลลิกรัม) ทุก 8 ชั่วโมง

สำหรับเด็กอายุ 2-12 ปีที่มีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม และมีการทำงานของไตปกติ ให้ขนาดยาตามขนาดที่แนะนำให้ใช้ในผู้ใหญ่ คือ 4.5 กรัม (พิเพอราซิลลิน 4 กรัม /ทาโซแบคแทม 0.5 กรัม) ทุก 8 ชั่วโมง

ระยะเวลาของการรักษาขึ้นกับความรุนแรงของการติดเชื้อ และการเพิ่มขึ้นของอาการทางคลินิกและการติดเชื้อแบคทีเรียของผู้ป่วย ควรให้การรักษาน้อยที่สุดเป็นเวลา 5 วัน และมากที่สุดเป็นเวลา 14 วัน โดยพิจารณาถึงว่าควรให้ยาต่อไปอย่างน้อย 48 ชั่วโมงหลังจากอาการต่าง ๆ ทางคลินิกหายไป

### ภาวะการทำงานของไตผิดปกติ

**ภาวะการทำงานของไตผิดปกติในผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับขนาดยาของผู้ใหญ่:** ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ปกติ หรือผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด (haemodialysis) ควรปรับขนาดการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และช่วงห่างของระยะเวลาในการให้ยาตามระดับของความผิดปกติของการทำงานของไตขนาดยาที่แนะนำต่อวันเป็นดังนี้:

ตารางขนาดการให้ยาทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับขนาดยาของผู้ใหญ่และมีการทำงานของไตผิดปกติ

Creatinine Clearance (มิลลิลิตร/นาที)	ขนาดแนะนำของทาโซซิน
20 - 80	12 กรัม/1.5 กรัม/วัน โดยแบ่งให้ในขนาด 4 กรัม/500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
<20	8 กรัม/1 กรัม/วัน โดยแบ่งให้ในขนาด 4 กรัม/500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด (haemodialysis) ขนาดยาสูงสุดของทาโซซินต่อวันคือ 8 กรัม/1กรัมนอกจากนี้ควรให้ทาโซซินเพิ่มอีกหนึ่งครั้งในขนาด 2 กรัม/250 มิลลิกรัมหลังการฟอกเลือดทุกครั้ง เนื่องจากการฟอกเลือดสามารถกำจัดพิเพอราซิลลินออกได้ 30%-50% ภายใน 4 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายและการทำงานของตับบกพร่อง การวัดระดับของทาโซซินในซีรัมจะช่วยเป็นแนวทางเพิ่มเติมในการปรับขนาดยาได้ด้วย

**เด็กที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติ:** ในเด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัมที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ควรปรับขนาดการให้ยาทางหลอดเลือดดำตามระดับของความผิดปกติของไตที่แท้จริง

### เด็กอายุ 2-12 ปี

ยังไม่มีการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของทาโซซินในผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตผิดปกติแนะนำให้ปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็กอายุ 2-12 ปีที่มีการทำงานของไตผิดปกติดังนี้



Creatinine Clearance	ขนาดแนะนำของทาโซซิม
>50 มิลลิกรัม/นาที่	112.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (พิเพอราซิลลิน 100 มิลลิกรัม/ทาโซแบคแทม 12.5 มิลลิกรัม) ทุก 8 ชั่วโมง (ไม่เกินพิเพอราซิลลิน 12 กรัม/ทาโซแบคแทม 1.5 กรัม ต่อวัน)
≤50 มิลลิกรัม/นาที่	78.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (พิเพอราซิลลิน 70 มิลลิกรัม/ทาโซแบคแทม 8.75 มิลลิกรัม) ทุก 8 ชั่วโมง (ไม่เกินพิเพอราซิลลิน 8.4 กรัม/ทาโซแบคแทม 1.05 กรัม ต่อวัน)

การปรับขนาดยานี้เป็นเพียงค่าโดยประมาณเท่านั้น ต้องติดตามอาการแสดงของการเกิดพิษจากยาในผู้ป่วยแต่ละรายอย่างใกล้ชิด ควรปรับขนาดยาและช่วงระยะเวลาของการให้ยาตามความเหมาะสม ขนาดยาที่แนะนำสำหรับเด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัมที่ได้รับการฟอกเลือด คือ 45 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

ระยะเวลาของการให้ยา: ในภาวะการติดเชื้ออย่างเฉียบพลันควรให้การรักษาด้วยทาโซซิมต่อเนื่องกัน เป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงหลังจากอาการต่าง ๆ ทางคลินิกหรืออาการไขหายเป็นปกติแล้ว

**การให้ทาโซซิมร่วมกับอะมิโนกลัยโคไซด์:**

การผสมยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบต้าแลคแทมกับอะมิโนกลัยโคไซด์ภายนอกห้อง (in vitro) ทำให้ฤทธิ์ของอะมิโนกลัยโคไซด์ลดลง จึงแนะนำให้มีการใช้ยาทาโซซิมและอะมิโนกลัยโคไซด์แยกจากกัน หากมีการบ่งชี้ถึงการรักษาที่ต้องใช้ยาร่วมกับอะมิโนกลัยโคไซด์ ควรละลายและเจือจางยาทาโซซิมและอะมิโนกลัยโคไซด์แยกจากกัน (ดู ข้อควรระวังทางเภสัชกรรม)

ในกรณีที่มีความประสงค์จะให้ยาร่วมกัน ทาโซซิมเฉพาะสูตรที่มีการปรับเปลี่ยนโดยมี EDTA เป็นส่วนประกอบอยู่ในขวดยาฉีด สามารถเข้ากันได้กับอะมิโนกลัยโคไซด์ดังต่อไปนี้ เมื่อมีการให้ยาร่วมกันในช่วงเวลาเดียวกันโดยการหยดยาผ่านทาง Y-site เท่านั้น และภายใต้เงื่อนไขดังนี้

อะมิโนกลัยโคไซด์	ขนาดยาทาโซซิม (กรัม)	ปริมาตรสารสำหรับเจือจางยาทาโซซิม (มิลลิกรัม)	ช่วงความเข้มข้นของอะมิโนกลัยโคไซด์* (มิลลิกรัม/มิลลิกรัม)	สารสำหรับเจือจางยาที่เป็นที่ยอมรับ
อะมิคาซิน	4.5	50, 100, 150	1.75 – 7.5	0.9% sodium chloride หรือ 5% dextrose

เจนตามัยซิน	4.5	50, 100, 150	0.7 – 3.32	0.9% sodium chloride หรือ 5% dextrose
† ขนาดยาของอะมิโนกลัยโคไซด์ควรพิจารณาจากน้ำหนักของผู้ป่วย ภาวะของการติดเชื้อ (ระดับรุนแรงหรือระดับที่เป็นอันตรายถึงชีวิต) และการทำงานของไต (creatinine clearance)				

ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงความเข้ากันได้ของทาโซซิม กับอะมิโนกลัยโคไซด์ตัวอื่น ๆ มีเพียง อะมิคาซินและเจนตามัยซิน ที่ใช้ในความเข้มข้นและใช้สารสำหรับเจือจางยาร่วมกับทาโซซิมในขนาดยาดังรายการที่ปรากฏอยู่ในตารางด้านบนเท่านั้น ที่มีหลักฐานว่าสามารถเข้ากันได้เมื่อให้ยาร่วมกันโดยการหยดยาผ่านทาง Y-site การให้ยาร่วมกันในช่วงเวลาเดียวกันโดยการหยดยาผ่านทาง Y-site ในลักษณะวิธีการอื่นๆ นอกเหนือจากเงื่อนไขข้างต้น อาจมีผลทำให้อะมิโนกลัยโคไซด์ลดลงเนื่องมาจาก ทาโซซิม

## ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มของเบต้าแลคแทม (รวมทั้งยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน และเซฟาโลสปอริน) หรือแพ้ยาบัยยั้งเบต้าแลคแทมเมส

## คำเตือนพิเศษ

ก่อนจะเริ่มให้การรักษาดังด้วยทาโซซิม ควรซักประวัติผู้ป่วยอย่างละเอียดเกี่ยวกับปฏิกิริยาไวเกินไปต่อยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน กลุ่มเซฟาโลสปอริน หรือสารที่ก่อให้เกิดการแพ้อื่น ๆ ที่เคยเกิดขึ้น มีรายงานถึงปฏิกิริยาไวเกินต่อยา (anaphylactic/anaphylactoid reaction [รวมทั้งช็อค]) ที่ร้ายแรงและในบางครั้งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาดังด้วยยาในกลุ่มเพนนิซิลลินรวมถึง ทาโซซิม อาการเหล่านี้มีแนวโน้มที่จะพบได้มากกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้สารที่ก่อให้เกิดการแพ้หลาย ๆ ชนิด หากเกิดปฏิกิริยาไวเกินต่อยาที่ร้ายแรงขึ้นในระหว่างการรักษาดังด้วยทาโซซิม ควรหยุดยาทันทีและอาจจำเป็นต้องให้การรักษापฏิกิริยาไวเกินไปที่เกิดขึ้นอย่างร้ายแรงด้วย adrenaline หรือการรักษาอื่น ๆ สำหรับภาวะฉุกเฉิน

ทาโซซิมอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis ภาวะการแพ้ชนิด drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และภาวะ acute generalised exanthematous pustulosis (ดู อาการไม่พึงประสงค์) ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหากมีผื่นขึ้นที่ผิวหนัง และหยุดทาโซซิมหากรอยโรคยังดำเนินต่อไป

พบการเกิดภาวะ haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ซึ่งพบได้น้อย หลังการรักษาดังด้วยทาโซซิม (นานเกิน 10 วัน) โดยมักพบเป็นอาการแทรกซ้อนของภาวะการแพ้ชนิด DRESS ภาวะ HLH เป็นการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันเชิงพยาธิวิทยาซึ่งนำไปสู่การอักเสบทั่วร่างกายที่มากเกินไปและอาจเป็น

อันตรายถึงชีวิตได้ จึงจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่เนิ่น ๆ และเริ่มให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอย่างรวดเร็ว อาการแสดงและอาการตามปกติที่รวมถึง การมีไข้ ตับและม้ามโต ภาวะเม็ดเลือดต่ำ ภาวะเพอร์ริทีนในเลือดสูง ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ภาวะไฟบริโนเจนในเลือดต่ำ และภาวะ haemophagocytosis หากสงสัยว่าทาโซซิมอาจเป็นต้นเหตุของอาการเหล่านี้ ควรหยุดการรักษา มีรายงานถึงการเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) จากการใช้ทาโซซิม หากสังเกตพบอาการแสดงหรืออาการของภาวะกล้ามเนื้อสลาย ควรหยุดทาโซซิมและเริ่มการรักษาที่เหมาะสม มีรายงานถึงผู้ป่วยที่มีประวัติไวเกินไปต่อยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ซึ่งเกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงเมื่อได้รับยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน

pseudomembranous colitis ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยยาปฏิชีวนะอาจมีอาการแสดงเป็นภาวะท้องเดินที่คงอยู่เป็นเวลานาน ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการของ

pseudomembranous colitis อาจเกิดในระหว่างการรักษา หรือหลังจากการรักษาด้วยยาต้านแบคทีเรีย

### ข้อควรระวัง

แม้ว่า ทาโซซิม จะมีความเป็นพิษต่ำเช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะในกลุ่มเพนิซิลลิน โดยทั่วไปแนะนำให้ตรวจการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายรวมทั้งไต ตับและระบบเลือดเป็นระยะ ๆ ในระหว่างที่ได้รับยาเป็นเวลานาน

พบภาวะเลือดออกในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบต้าแลคแทม ซึ่งในบางครั้งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของผลการทดสอบการแข็งตัวของเลือด เช่น เวลาที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือด (clotting time), การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และ prothrombin time และมีแนวโน้มจะพบได้มากในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย ถ้ามีภาวะเลือดออกเกิดขึ้น ควรหยุดให้ยาปฏิชีวนะและให้การรักษาที่เหมาะสม

ผลิตภัณฑ์นี้ประกอบด้วยโซเดียม 2.84 mEq (65 มิลลิกรัม) ต่อฟิเพอราซิลลิน 1 กรัม ซึ่งอาจเพิ่มปริมาณของโซเดียมทั้งหมดในผู้ป่วยที่ได้รับยา อาจเกิดภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่มีปริมาณโปตัสเซียมสำรองต่ำ หรือในผู้ที่มีการใช้ยาที่อาจลดระดับของโปตัสเซียมร่วมด้วย จึงแนะนำให้ควรทำการตรวจวัดระดับอิเล็กโทรไลต์เป็นระยะในผู้ป่วยเหล่านี้

ในระหว่างการรักษาเป็นเวลานาน อาจเกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำ และเม็ดโลหิตขาวชนิด neutrophil ลดลง ดังนั้นจึงควรตรวจภาวะการทำงานของระบบเลือดเป็นระยะ

เช่นเดียวกับการรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน การใช้ยาในขนาดสูงอาจทำให้เกิดอาการทางระบบประสาท คือ อาการชัก (ลมชัก) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติ (ดูอาการไม่พึงประสงค์)

ในกรณีที่เกิดภาวะท้องเดินที่คงอยู่เป็นเวลานานและรุนแรง ควรนึกถึงโอกาสที่จะเกิดภาวะ pseudomembranous colitis ที่รุนแรงถึงชีวิตจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ดังนั้น ในกรณีเช่นนี้จึงควรหยุดให้ยาทาโซซิมทันทีและควรเริ่มการรักษาที่เหมาะสม (เช่น การให้ยา metronidazole หรือ vancomycin โดยการรับประทาน) ห้ามใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีผลยับยั้งการเคลื่อนไหว (peristalsis) ของทางเดินอาหาร

เช่นเดียวกับการใช้ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ควรระวังการเกิดเชื้อดื้อยา รวมไปถึงเชื้อรา ซึ่งอาจทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อน (superinfections) ขึ้น โดยเฉพาะเมื่อให้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจจำเป็นต้องติดตามผลการทดสอบทางจุลชีววิทยาเพื่อคอยตรวจหาภาวะการเกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อนจากเชื้อที่ดื้อต่อยา หากพบว่าเกิดขึ้นควรให้การรักษาที่เหมาะสม

อาจพบว่าดัชนีที่ใช้วัดการทำงานของตับเพิ่มขึ้นปานกลาง

การใช้ยาต้านจุลชีพในขนาดสูงเพื่อรักษาโกโนเรียในระยะเวลาด้าน อาจบดบังหรือทำให้เห็นอาการแสดงของซิฟิลิสในระยะพักตัวได้ช้ากว่าปกติ ดังนั้นก่อนให้การรักษามือผู้ป่วยที่เป็นโกโนเรีย ควรตรวจหาซิฟิลิสด้วย ควรเก็บตัวอย่าง specimen จากผู้ป่วยที่มี primary lesion ที่สงสัยเพื่อนำไปตรวจโดย darkfield examination และควรทำการตรวจ serologic test เป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือน

- การใช้ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับผิดปกติ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของทาโซซิทิน ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ

- การใช้ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตผิดปกติ

เนื่องจากความเป็นไปได้ในการเป็นพิษต่อไต (ดู อาการไม่พึงประสงค์) ควรใช้พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติหรือในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ควรปรับขนาดการให้ยาทางหลอดเลือดดำและระยะห่างในการให้ยาตามระดับของความผิดปกติของการทำงานของไต (ดู ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ในการวิเคราะห์ห้องโดยใช้ข้อมูลจากการวิจัยแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่มีหลายศูนย์ เมื่อมีการตรวจวัด glomerular filtration rate (GFR) หลังให้ยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้เป็นประจำในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ การใช้พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมสัมพันธ์กับการกลับมาดีขึ้นของค่า GFR ที่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะประเภทอื่น ๆ การวิเคราะห์ห้องนี้ให้ข้อสรุปว่า พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมเป็นสาเหตุที่ทำให้ไตฟื้นตัวล่าช้าในผู้ป่วยเหล่านี้

การใช้ทาโซซิทินร่วมกับแวนโคไมซินอาจมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มสูงขึ้นของการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน (ดูหัวข้อ อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ)

## การใช้ในสตรีมีครรภ์

จากการศึกษาในหนู เมื่อฉีดยาสูตรผสมของพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมเข้าทางหลอดเลือดโลหิตดำ ไม่พบการกำเนิดทารกวิรูป แต่พบว่ามีพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูขาว (rat) ที่ระดับยาที่ทำให้เกิดพิษในหนูที่ตั้งท้องเมื่อได้รับยาทางหลอดเลือดโลหิตดำหรือทางช่องท้อง ยังไม่มีการศึกษาชนิดควบคุมเพียงพอของยาผสมของพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม หรือพิเพอราซิลลินหรือทาโซแบคแทมเดี่ยว ๆ ในสตรีมีครรภ์ พิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทมผ่านรกได้ ควรใช้ยาในสตรีมีครรภ์เมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับสตรีมีครรภ์และตัวอ่อนในครรภ์เท่านั้น

## การใช้ในสตรีระหว่างให้นมบุตร

พิเพอราซิลลินถูกขับออกทางน้ำนมในมนุษย์ได้ในขนาดต่ำ ไม่มีการศึกษาถึงความเข้มข้นของทาโซแบคแทมในน้ำนมมนุษย์ ควรใช้ยาในสตรีระยะให้นมบุตรเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับสตรีและเด็กเท่านั้น

## อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

### ● ยาคลายกล้ามเนื้อในกลุ่ม non-depolarising muscle relaxants

เมื่อใช้พิเพอราซิลลินร่วมกับ vecuronium จะทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้งระบบกล้ามเนื้อและประสาทของ vecuronium นานขึ้น เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกัน จึงคาดว่าฤทธิ์ในการยับยั้งระบบกล้ามเนื้อและประสาทที่เกิดจากยาคลายกล้ามเนื้อในกลุ่ม non-depolarising muscle relaxants จะนานขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับพิเพอราซิลลิน

### ● ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

เมื่อให้ร่วมกับเฮพาริน หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน หรือยาอื่นที่อาจมีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งการทำงานของเกล็ดเลือด ควรมีการทดสอบที่เหมาะสมของการแข็งตัวของเลือดให้บ่อยขึ้น และติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ

### ● เมโทเทริกเสท (Methotrexate)

พิเพอราซิลลินอาจลดการขับถ่ายของเมโทเทริกเสท ดังนั้นจึงควรตรวจวัดระดับของเมโทเทริกเสทในซีรัมของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเมโทเทริกเสทเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดพิษจากยา

### ● โพรเบเนซิด (Probenecid)

เช่นเดียวกับยาในกลุ่มเพนนิซิลลินอื่น ๆ การใช้โพรเบเนซิดร่วมกับทาโซซิน มีผลทำให้ทั้งพิเพอราซิลลินและทาโซแบคแทม มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นและมีค่าการกำจัดยาทางไต (renal clearance) ลดลง อย่างไรก็ตามไม่มีผลต่อระดับยาสูงสุดในพลาสมาของยาทั้งสองนี้

### ● อะมิโนกลัยโคไซด์ (Aminoglycoside)

พิเพอราซิลลินเดี่ยว ๆ หรือการใช้ร่วมกับทาโซแบคแทมไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของโทบรามัยซิน (tobramycin) อย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติและผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติเล็กน้อยถึงปานกลาง การให้โทบรามัยซินไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของพิเพอราซิลลิน ทาโซแบคแทม และเมตาบอไลต์ M1 เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

### ● แวนโคมัยซิน (Vancomycin)

การศึกษาหลายโครงการพบว่าการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลันเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมร่วมกับแวนโคมัยซินเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคมัยซินเพียงอย่างเดียว (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง) การศึกษาเหล่านี้บางชิ้นพบว่าอันตรกิริยานั้นขึ้นอยู่กับขนาดยา แนวทางปฏิบัติจากผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซินในขนาดยาสูงและรักษาระดับยาในเลือดต่ำสุด (trough levels) ให้อยู่ระหว่าง 15 มิลลิกรัม/ลิตร ถึง 20 มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งสูงกว่าคำแนะนำบับที่ตีพิมพ์ก่อน

หน้า ซึ่งตั้งเป้าระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำสุด (trough concentrations) ไว้ที่ 5-10 มิลลิกรัม/ลิตร เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำสุดไว้ในเกณฑ์ดังกล่าว แพทย์จึงมักต้องสั่งยาแวนโคมัซินในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาที่ผู้ผลิตแนะนำ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่านอกเหนือจากความเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษต่อไตที่เกิดจากแวนโคมัซินที่มีรายงานว่าเพิ่มสูงขึ้นเมื่อปฏิบัติตามแนวทางเหล่านี้แล้ว ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตยังอาจสูงขึ้นเนื่องจากอันตรกิริยากับพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทมด้วย

ไม่พบปฏิกิริยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างทาโซซินและแวนโคมัซิน

### การรบกวนต่อการทดสอบทางห้องปฏิบัติการและการตรวจวินิจฉัยอื่น ๆ

เช่นเดียวกับยาในกลุ่มเพนนิซิลลินอื่น ๆ การใช้ทาโซซิน อาจมีผลให้เกิดปฏิกิริยา false-positive ต่อกลูโคสในปัสสาวะซึ่งใช้วิธี copper-reduction method ดังนั้นจึงควรใช้การทดสอบกลูโคสด้วยวิธีที่ใช้ปฏิกิริยาของ enzymatic glucose oxidase

มีรายงานของผลการทดสอบที่เป็นบวกโดยการใช้ Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay (EIA) test ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดทาโซซิน ซึ่งต่อมาได้รับการตรวจพบว่าไม่มีการติดเชื้อ *Aspergillus* มีรายงานของ cross-reactions ของ non-*Aspergillus* polysaccharides และ polyfuranoses กับ Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test ดังนั้น ควรแปลผลของการทดสอบที่เป็นบวกในผู้ป่วยที่ได้รับทาโซซิน อย่างระมัดระวังและควรได้รับการยืนยันจากวิธีการวินิจฉัยอื่น ๆ ด้วย

### ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาผลต่อความสามารถในการขับขี้หรือใช้งานเครื่องจักร

อาการไม่พึงประสงค์

กลุ่มตามระบบ อวัยวะ	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณความถี่ได้ จากข้อมูลที่มีอยู่)
การติดเชื้อและ ปรสิต		การติดเชื้อรา แคนดิดา*		Pseudomembrano us colitis	
ความผิดปกติ ของระบบเลือด และน้ำเหลือง		จำนวนเกล็ดเลือด ลดลง โลหิตจาง*	ภาวะเม็ดโลหิต ขาวต่ำ	ภาวะที่จำนวน granulocytes ลดลง มาก	จำนวนเซลล์ชนิดต่างๆ ทั้งหมด ของเลือดลดลง* ภาวะเม็ดโลหิต ขาวชนิด neutrophil ต่ำ ภาวะ โลหิตจางจากการที่เม็ดเลือดแดง แตก* จำนวน thrombocytes เพิ่มขึ้น* ภาวะที่โลหิตมี eosinophil มากผิดปกติ*
ความผิดปกติ ของระบบ ภูมิคุ้มกัน					การช็อคแบบ anaphylactoid* การช็อคแบบ anaphylactic* ปฏิกิริยาแพ้แบบ anaphylactoid* ปฏิกิริยาแพ้แบบ anaphylactic* ปฏิกิริยาไวเกินปกติต่อยา* กลุ่ม อาการ Kounis**
ความผิดปกติ ของเมตาบอลิ ซึมและ โภชนาการ			ภาวะโปตัสเซียม ในเลือดต่ำ		
ความผิดปกติ ทางจิตเวช		นอนไม่หลับ			อาการแพ้*
ความผิดปกติ ของระบบ ประสาท		ปวดศีรษะ	ลมชัก*		

ความผิดปกติของหลอดเลือด			ความดันโลหิตต่ำ หลอดโลหิตดำอักเสบ หลอดโลหิตดำอักเสบและ มีลิ่มเลือด อาการหน้าแดง		
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ช่องอก และ อวัยวะอื่น ระหว่างปอด				เลือดกำเดาไหล	ปอดบวมจากภาวะ eosinophils สูง*
ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร	ท้องเดิน	ปวดท้อง อาเจียน ท้องผูก คลื่นไส้ อาหารไม่ย่อย		เยื่อบุเมือกในปากอักเสบ	
ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี					ตับอักเสบ* ดีซ่าน
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ผื่น อาการคัน	erythema multiforme* ลมพิษ ผื่นชนิด maculopapular*	toxic epidermal necrolysis*	Stevens-Johnson syndrome* การแพ้ยาแบบ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*, Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)* ผื่นอักเสบชนิด exfoliative (dermatitis exfoliative)* ผื่นอักเสบชนิด Bullous dermatitis โรคตุ่มน้ำที่มีความผิดปกติต่อภูมิคุ้มกันตัวเอง (Linear IgA disease)* ภาวะโลหิตถั่งเป็นจุดตามผิวหนัง



ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน			ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ		ภาวะกล้ามเนื้อสลาย*
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ					ไตวาย tubulointerstitial nephritis*
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะของบริเวณที่หย่า		มีไข้ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดยา	หนาวสั่น		
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น ปริมาณโปรตีนทั้งหมดในเลือดลดลง อัลบูมินในเลือดลดลง ให้ผลบวกต่อ Coombs direct test creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น ระดับของ alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น ยูเรียในเลือดเพิ่มขึ้น activated partial thromboplastin time นานขึ้น	กลูโคสในเลือดลดลง ระดับ bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น prothrombin time นานขึ้น		ระยะเวลาที่เลือดออกนานขึ้น gamma-glutamyl transferase เพิ่มขึ้น

\*อาการไม่พึงประสงค์ที่พบภายหลังจำหน่ายยาออกสู่ท้องตลาด

**\*\*กลุ่มอาการโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับปฏิชีวนาปฏิชีวนา**

## การรักษาด้วยพิเพอราซิลลินเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของการมีไข้ และมีผื่นบนผิวหนัง ในผู้ป่วยโรค cystic fibrosis

### การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มียาต้านพิษที่เฉพาะเจาะจง

#### ● กลุ่มอาการ

มีรายงานหลังการจำหน่ายยาสูดต่อหลอดของการได้รับยาเกินขนาดจากการใช้ทาโซซิน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่รวมถึงอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเดินมีรายงานเช่นเดียวกันจากการใช้ยาในขนาดที่แนะนำปกติ ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะไวต่อการกระตุ้นระบบกล้ามเนื้อและประสาท (neuromuscular excitability) หรืออาการชักหากให้ยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำ (โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะไตวาย)

#### ● การรักษา

ควรให้การรักษาระดับประคอง และตามอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย

ความเข้มข้นของทั้งพิเพอราซิลลิน หรือ ทาโซแบคแทม ที่มากเกินไปในซีรัมอาจลดลงได้โดยการฟอกเลือด (ดูหัวข้อ เภสัชจลนศาสตร์)

### ข้อควรระวังทางเภสัชกรรม

ก่อนการละลายผงยา ควรเก็บขวดยาทาโซซินที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ขวดยาทาโซซินควรจะใช้ทันทีภายหลังจากละลายผงยาแล้ว สำหรับขวดยาที่ไม่ใช้ทันทีภายหลังจากละลายผงยา ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำต่อไปนี้:

- ทั้งส่วนที่ไม่ใช้งานใด ๆ หลังจาก 24 ชั่วโมงหากเก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส แต่อยู่นอกตู้เย็น
- ทั้งส่วนที่ไม่ใช้งานใด ๆ หลังจาก 48 ชั่วโมงหากเก็บในตู้เย็น (ระหว่าง 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส)

- ไม่ควรเก็บสารละลายของยาสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำในช่องแช่แข็ง

สารละลายที่เจือจางแล้วที่เตรียมไว้สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำคงตัวในถุงสารละลายที่ให้ทางหลอดเลือดดำ (IV bag) หรือในกระบอกฉีดยาได้นาน 24 ชั่วโมง เมื่อเก็บในตู้เย็น (2 องศาเซลเซียส - 8 องศาเซลเซียส) ควรทิ้งสารละลายที่ไม่ได้ใช้

เมื่อเจือจางยาต่อไปตามปริมาตรที่ต้องการ (50 มิลลิลิตร หรือ 150 มิลลิลิตร) ด้วย 5% dextrose injection หรือ 0.9% sodium chloride injection หรือ sterile water for injection ทาโซซินมีความคงตัวทางเคมีไม่เกิน 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (15 องศาเซลเซียส – 25 องศาเซลเซียส) และไม่เกิน 1 สัปดาห์เมื่อเก็บในตู้เย็น (2 องศาเซลเซียส - 8 องศาเซลเซียส)

เมื่อใดก็ตามที่มีการใช้ **ทาโซซิม** ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น (เช่น อะมิโนกลัยโคไซด์) ต้องให้ยาแยกกัน การผสม **ทาโซซิม** กับอะมิโนกลัยโคไซด์ภายนอกห้อง (in vitro) มีการพิสูจน์แล้วว่าทำให้เกิดการยับยั้งการออกฤทธิ์ของอะมิโนกลัยโคไซด์

การผสมยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแทมกับอะมิโนกลัยโคไซด์ในหลอดทดลองสามารถที่จะยับยั้งผลของอะมิโนกลัยโคไซด์ได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม อะมิคาซิน และ เจนตามัยซิน สามารถเข้ากันได้กับ **ทาโซซิม** เมื่อผสมภายนอกห้อง โดยใช้สารสำหรับเจือจางยาที่จำเพาะและใช้ในความเข้มข้นที่เฉพาะเจาะจง (ดูหัวข้อ **ขนาดยาและวิธีการใช้ยา**)

ไม่ควรผสม **ทาโซซิม** ร่วมกับยาอื่นในกระบอกฉีดยาหรือในขวดสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดโลหิตดำ เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับความเข้ากันได้ของยา

เนื่องจากความไม่คงตัวของเคมี จึงไม่ควรใช้ **ทาโซซิม** ร่วมกับสารละลายที่มีเพียง sodium bicarbonate เท่านั้น

ไม่ควรผสม **ทาโซซิม** ในผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับเลือด หรือ albumin hydrolysates

การให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่านั้น: ละลายผงยาด้วยสารละลายสำหรับเจือจางยาที่เข้ากันได้ชนิดใดชนิดหนึ่ง โดยใช้ปริมาณ 20 มิลลิลิตร สำหรับยาขนาด 4.5 กรัม เขย่าจนผงยาละลายหมด โดยปกติเมื่อเขย่าอย่างสม่ำเสมอ ผงยาจะละลายหมดภายใน 5 ถึง 10 นาที

### คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดการแพ้และเป็นอันตรายถึงชีวิต
3. หากเกิดอาการผื่นแดง ระบายเคืองหรือบวม ให้หยุดใช้ยาและปรึกษาแพทย์

ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร  
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

\*ชื่อการค้า



## TAZOCIN\*

### TAZOCIN\*

Sterile Piperacillin sodium/Tazobactam sodium for Intravenous Use

### PRESENTATION

Vials containing a white to off-white sterile, lyophilised powder of piperacillin and tazobactam as the sodium salts. The product contains no preservatives.

4.5 g **TAZOCIN**: Each single-dose vial contains sterile piperacillin sodium equivalent to 4 g of piperacillin and sterile tazobactam sodium equivalent to 0.5 g of tazobactam.

Each vial of **TAZOCIN** reformulation contains a total of 2.84 mEq (65 mg) of sodium per gram of piperacillin.

The product also contains 1 mg of edetate disodium (dihydrate) (EDTA) and 144 mg citric acid (monohydrate) as anhydrous free acid per vial.

### USES

Piperacillin, a broad spectrum, semisynthetic penicillin active against many gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria, exerts bactericidal activity by inhibition of both septum and cell wall synthesis. Tazobactam, a triazolymethyl penicillanic acid sulphone, is a potent inhibitor of many  $\beta$ -lactamases, in particular the plasmid mediated enzymes which commonly cause resistance to penicillins and cephalosporins including third-generation cephalosporins. The presence of tazobactam in the **TAZOCIN** formulation enhances and extends the antibiotic spectrum of piperacillin to include many  $\beta$ -lactamases producing bacteria normally resistant to it and other  $\beta$ -lactam antibiotics. Thus, **TAZOCIN** combines the properties of a broad spectrum antibiotic and a  $\beta$ -lactamase inhibitor.

**TAZOCIN** is highly active against piperacillin-sensitive micro-organisms as well as many  $\beta$ -lactamase producing, piperacillin-resistant micro-organisms.

Gram-negative bacteria: most plasmid mediated  $\beta$ -lactamase producing and non- $\beta$ -lactamase producing strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (including *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*), *Proteus* spp. (including *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella* spp. (including *M. catarrhalis*), *Haemophilus* spp. (including *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*), *Pasteurella multocida*, *Yersinia* spp.,

*Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*. Many chromosomally mediated  $\beta$ -lactamase producing and non- $\beta$ -lactamase producing strains of *Enterobacter* spp. (including *E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Citrobacter* spp. (including *C. freundii*, *C. diversus*), *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp. (including *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Pseudomonas aeruginosa* and other *Pseudomonas* spp. (including *P. cepacia*, *P. fluorescens*), *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp.

Gram-positive bacteria:  $\beta$ -lactamase producing and non- $\beta$ -lactamase producing strains of streptococci (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Group C, Group G), enterococci (*E. faecalis*). *Staphylococcus aureus* (not methicillin-resistant *S. aureus*), *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* (coagulase-negative staphylococci), corynebacteria, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp.

Anaerobic bacteria:  $\beta$ -lactamase producing and non- $\beta$ -lactamase producing anaerobes such as *Bacteroides* spp. (including *B. bivius*, *B. disiens*, *B. capillosus*, *B. melaninogenicus*, *B. oralis*), the *Bacteroides fragilis* group (including *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. asaccharolyticus*), as well as *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* group, *Clostridia* spp. (including *C. difficile*, *C. perfringens*), *Veillonella* spp., and *Actinomyces* spp.

### **MERINO Trial (blood stream infections due to ESBL producing organisms)**

In a prospective, randomized non-inferiority clinical trial, definitive (i.e., based on susceptibility confirmed *in-vitro*) treatment with piperacillin/tazobactam did not meet non-inferiority in regard to 30-day mortality in the treatment of blood stream infections due to ESBL producing *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* in critically ill adult patients. A total of 23 of 187 patients (12.3%) randomized to piperacillin/tazobactam met the primary outcome of mortality at 30 days compared with 7 of 191 (3.7%) randomized to meropenem (risk difference, 8.6% [1-sided 97.5% CI  $-\infty$  to 14.5%]; P = 0.90 for non-inferiority). Clinical and microbiological resolution by day 4 occurred in 121 of 177 patients (68.4%) in the piperacillin/tazobactam group compared with 138 of 185 (74.6%), randomized to meropenem (risk difference,  $-6.2\%$  [95% CI,  $-15.5$  to  $3.1\%$ ]; P = 0.19). The cause of the mortality imbalance is not clear. This study was not sponsored by Pfizer.

## **PHARMACOKINETICS**

### **Distribution**

Both piperacillin and tazobactam are approximately 30% bound to plasma proteins. The protein binding of either piperacillin or tazobactam is unaffected by the presence of the other compound.

Protein binding of the tazobactam metabolite is negligible.

**TAZOCIN** is widely distributed in tissues and body fluids including intestinal mucosa, gallbladder, lung, bile, and bone. Mean tissue concentrations are generally 50% to 100% of those in plasma.

### **Metabolism**

Piperacillin is metabolised to a minor microbiologically active desethyl metabolite. Tazobactam is metabolised to a single metabolite that has been found to be microbiologically inactive.

### **Elimination**

Piperacillin and tazobactam are eliminated via the kidney by glomerular filtration and tubular secretion.

Piperacillin is excreted rapidly as unchanged drug with 68% of the administered dose appearing in the urine. Tazobactam and its metabolite are eliminated primarily by renal excretion with 80% of the administered dose appearing as unchanged drug and the remainder as the single metabolite. Piperacillin, tazobactam, and desethyl piperacillin are also secreted into the bile.

Following administration of single or multiple doses of **TAZOCIN** to healthy subjects, the plasma half-life of piperacillin and tazobactam ranged from 0.7 to 1.2 hours and was unaffected by dose or duration of infusion. The elimination half-lives of both piperacillin and tazobactam are increased with decreasing renal clearance.

There are no significant changes in the pharmacokinetics of piperacillin due to tazobactam. Piperacillin appears to reduce the rate of elimination of tazobactam.

### **Special populations**

The half-lives of piperacillin and of tazobactam increase by approximately 25% and 18%, respectively, in patients with hepatic cirrhosis compared to healthy subjects.

The half-lives of piperacillin and tazobactam increase with decreasing creatinine clearance. The increase in half-life is two-fold and four-fold for piperacillin and tazobactam, respectively, at creatinine clearance below 20 mL/min compared to patients with normal renal function.

Haemodialysis removes 30% to 50% of piperacillin/tazobactam with an additional 5% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite. Peritoneal dialysis removes approximately 6% and 21% of the piperacillin and tazobactam doses, respectively, with up to 18% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite.

## **PRECLINICAL SAFETY DATA**

### **Carcinogenicity**

Carcinogenicity studies have not been conducted with piperacillin, tazobactam, or the combination.

### **Mutagenicity**

Piperacillin/tazobactam was negative in microbial mutagenicity assays. Piperacillin/tazobactam was negative in the unscheduled DNA synthesis (UDS) test. Piperacillin/tazobactam was negative in a mammalian point mutation (Chinese hamster ovary cell hypoxanthine phosphoribosyl transferase [HPRT]) assay.

Piperacillin/tazobactam was negative in a mammalian cell (BALB/c-3T3) transformation assay. *In vivo*, piperacillin/tazobactam did not induce chromosomal aberrations in rats dosed intravenously.

Piperacillin was negative in microbial mutagenicity assays. There was no DNA damage in bacteria (Rec assay) exposed to piperacillin. Piperacillin was negative in the UDS test. In a mammalian point mutation (mouse lymphoma cells) assay, piperacillin was positive. Piperacillin was negative in a cell (BALB/c-3T3) transformation assay. *In vivo*, piperacillin did not induce chromosomal aberrations in mice dosed intravenously.

Tazobactam was negative in microbial mutagenicity assays. Tazobactam was negative in the UDS test. Tazobactam was negative in a mammalian point mutation (Chinese hamster ovary cell HPRT) assay. In another mammalian point mutation (mouse lymphoma cells) assay, tazobactam was positive. Tazobactam was negative in a cell (BALB/c-3T3) transformation assay. In an *in vitro* cytogenetics (Chinese hamster lung cells) assay, tazobactam was negative. *In vivo*, tazobactam did not induce chromosomal aberrations in rats dosed intravenously.

### **Reproductive Toxicity**

In embryo-foetal development studies, there was no evidence of teratogenicity following intravenous administration of tazobactam or the piperacillin/tazobactam combination; however, in rats there were slight reductions in foetal body weight at maternally toxic doses.

Intraperitoneal administration of piperacillin/tazobactam was associated with slight reductions in litter size and an increased incidence of minor skeletal anomalies (delays in bone ossification) at doses that produced maternal toxicity. Peri/postnatal development was impaired (reduced pup weights, increase in stillbirth, increase in pup mortality), concurrent with maternal toxicity.

### **Impairment of Fertility**

Reproduction studies in rats revealed no evidence of impaired fertility due to tazobactam, or

piperacillin/tazobactam when administered intraperitoneally.

## INDICATIONS

**TAZOCIN** is indicated for treatment of the following systemic and/or local bacterial infections in which susceptible organisms have been detected or are suspected:

Lower respiratory tract infections; urinary tract infections (complicated and uncomplicated); intra-abdominal infections; skin and skin structure infections; bacterial septicaemia, Gynecological infections, including postpartum endometritis and pelvic inflammatory disease (PID).

Polymicrobial infections: **TAZOCIN** is indicated for polymicrobial infections including those where aerobic and anaerobic organisms are suspected (intra-abdominal, skin and skin structure, lower respiratory tract).

**TAZOCIN**, in combination with an aminoglycoside, is indicated for bacterial infections in neutropenic adults or children.

In hospitalised children aged 2 to 12 years, **TAZOCIN** is indicated for the treatment of intra-abdominal infections including appendicitis complicated by rupture or abscess, peritonitis, and biliary infections. It has not been evaluated in this indication for paediatric patients below the age of 2 years.

Whilst **TAZOCIN** is indicated only for the conditions listed above, infections caused by piperacillin susceptible organisms are also amenable to **TAZOCIN** treatment due to its piperacillin content. Therefore, the treatment of mixed infections caused by piperacillin susceptible organisms and  $\beta$ -lactamase producing organisms susceptible to **TAZOCIN** should not require the addition of another antibiotic.

**TAZOCIN** is particularly useful in the treatment of mixed infections and in presumptive therapy prior to the availability of the results of sensitivity tests because of its broad spectrum of activity.

**TAZOCIN** acts synergistically with aminoglycosides against certain strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Combined therapy has been successful, especially in patients with impaired host defences. Both drugs should be used in full therapeutic doses. As soon as results of culture and susceptibility tests become available, antimicrobial therapy should be adjusted if necessary.

Note: For associated bacteraemia due to extended-beta-lactamase (ESBL) producing organisms, see **USES**.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

### Administration

**TAZOCIN** must be given by slow intravenous infusion (e.g., over 20-30 minutes).



## Reconstitution Directions

***Intravenous use only:*** Reconstitute each vial with 20 mL of one of the following diluents:

Diluents for Reconstitution:

- 0.9% Sodium chloride for injection
- Sterile water for injection
- Dextrose 5%
- Bacteriostatic saline/parabens
- Bacteriostatic water/parabens
- Bacteriostatic saline/benzyl alcohol
- Bacteriostatic water/benzyl alcohol

The reconstituted solution of **TAZOCIN** containing EDTA may be further diluted to the desired volume (e.g., 50 mL to 150 mL) with one of the compatible solvents for intravenous use listed below:

- 0.9% Sodium chloride for injection
- Sterile water for injection<sup>†</sup>
- Dextrose 5%
- Dextran 6% in saline
- Lactated Ringer's Injection
- Hartmann's solution
- Ringer's acetate
- Ringer's acetate/malate

<sup>†</sup>Maximum recommended volume of sterile water for injection per dose is 50 mL.

## Dosage

Neutropenic patients with signs of infection (e.g., fever) should receive immediate empirical antibiotic therapy before laboratory results are available.

***Adult and children receiving the adult dose:*** The usual dosage for adults and children receiving the adult dose with normal renal function is 4.5 g **TAZOCIN** (4 g of piperacillin and 0.5 g of tazobactam) given every 8 hours.

The total daily dose depends on the severity and localisation of the infection and can vary from 2.25 g **TAZOCIN** (2 g of piperacillin and 0.25 g of tazobactam) to 4.5 g **TAZOCIN** (4 g of piperacillin and 0.5 g of tazobactam) administered every 6 or 8 hours.

In neutropenia, the recommended dose is 4.5 g **TAZOCIN** (4 g of piperacillin and 0.5 g of

tazobactam) given every 6 hours in combination with an aminoglycoside.

**Elderly: TAZOCIN** may be used at the same dose levels as adults except in cases of renal impairment (see below):

### ***Paediatric Neutropenia***

For children with normal renal function, the dose should be adjusted to 90 mg/kg (80 mg of piperacillin/10 mg of tazobactam) every six hours, in combination with an aminoglycoside, not exceeding 4.5 g (4 g of piperacillin and 0.5 g of tazobactam) every 6 hours.

### ***Recommended dosage for hospitalised children with intra-abdominal infection:***

For children aged 2 to 12 years, weighing up to 40 kg, and with normal renal function, the recommended dose is 112.5 mg/kg (100 mg of piperacillin/12.5 mg of tazobactam) every 8 hours.

For children aged 2 to 12 years, weighing over 40 kg, and with normal renal function, follow the adult dosing guidance, i.e. 4.5 g (4 g of piperacillin/0.5 g of tazobactam) every 8 hours.

The duration of therapy should be guided by the severity of the infection and the patient's clinical and bacteriological progress. Therapy is recommended for a minimum of 5 days and a maximum of 14 days, considering that dose administration should continue at least 48 hours after the resolution of clinical signs and symptoms.

### ***Renal Insufficiency***

#### ***Renal insufficiency in adults and children receiving the adult dose:***

In patients with renal insufficiency or in haemodialysis patients, intravenous dosages and administration intervals should be adjusted to the degree of renal function impairment.

The suggested daily doses are as follows:

#### **INTRAVENOUS DOSAGE SCHEDULE FOR ADULTS AND CHILDREN RECEIVING THE ADULT DOSE WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION**

<b>Creatinine Clearance (mL/min)</b>	<b>Recommended TAZOCIN Dosage</b>
20 – 80	12 g/1.5 g/day Divided Doses 4 g/0.5 g q 8 H
<20	8 g/1 g/day Divided Doses

<b>Creatinine Clearance (mL/min)</b>	<b>Recommended TAZOCIN Dosage</b>
	4 g/0.5 g q 12 H

For patients on haemodialysis, the maximum daily dose is 8 g/1 g **TAZOCIN**. In addition, because haemodialysis removes 30%-50% of piperacillin in 4 hours, one additional dose of 2 g/250 mg **TAZOCIN** should be administered following each dialysis period. For patients with renal failure and hepatic insufficiency, measurement of serum levels of **TAZOCIN** will provide additional guidance for adjusting dosage.

**Children with renal insufficiency:** In children weighing less than 40 kg with renal insufficiency, the intravenous dosage should be adjusted to the degree of actual renal impairment.

#### **Children aged 2 to 12 years**

The pharmacokinetics of **TAZOCIN** have not been studied in paediatric patients with renal impairment. The following dosage adjustment for paediatric patients with renal impairment aged 2 to 12 years is recommended:

Creatinine Clearance	Recommended <b>TAZOCIN</b> Dosage
>50 mL/min	112.5 mg/kg (100 mg piperacillin/12.5 mg tazobactam) q 8H (not to exceed 12 g piperacillin/1.5 g tazobactam per day)
≤50 mL/min	78.75 mg/kg (70 mg piperacillin/8.75 mg tazobactam) q 8H (not to exceed 8.4 g piperacillin/1.05 g tazobactam per day)

This dosage modification is only an approximation. Each patient must be monitored closely for signs of drug toxicity. Drug dose and interval should be adjusted accordingly.

For children weighing <50 kg on haemodialysis, the recommended dose is 45 mg/kg q 8H.

Duration of Therapy: In acute infections, treatment with **TAZOCIN** should be continued for 48 hours beyond the resolution of clinical symptoms or the fever.

#### **Co-administration of TAZOCIN with Aminoglycosides**

Due to the *in vitro* inactivation of the aminoglycoside by  $\beta$ -lactam antibiotics, **TAZOCIN** and the aminoglycoside are recommended for separate administration. **TAZOCIN** and the aminoglycoside should be reconstituted and diluted separately when concomitant therapy with aminoglycosides is indicated (see **PHARMACEUTICAL PRECAUTIONS**).

In circumstances where co-administration is preferred, the reformulated **TAZOCIN** containing EDTA supplied in vials is compatible for simultaneous co-administration via Y-site infusion only with the following aminoglycosides under the following conditions:

Aminoglycoside	TAZOCIN Dose (g)	TAZOCIN Diluent Volume (mL)	Aminoglycoside Concentration Range <sup>‡</sup> (mg/mL)	Acceptable Diluents
Amikacin	4.5	50, 100, 150	1.75 – 7.5	0.9% sodium chloride or 5% dextrose
Gentamicin	4.5	50, 100, 150	0.7 – 3.32	0.9% sodium chloride or 5% dextrose

<sup>‡</sup>The dose of aminoglycoside should be based on patient weight, status of infection (serious or life-threatening) and renal function (creatinine clearance).

Compatibility of **TAZOCIN** with other aminoglycosides has not been established. Only the concentration and diluents for amikacin and gentamicin with the dosages of **TAZOCIN** listed in the table above have been established as compatible for co-administration via Y-site infusion. Simultaneous co-administration via Y-site infusion in any manner other than listed above may result in inactivation of the aminoglycoside by **TAZOCIN**.

## CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to any of the  $\beta$ -lactams (including penicillins and cephalosporins) or to  $\beta$ -lactamase inhibitors.

## SPECIAL WARNINGS

Before initiating therapy with **TAZOCIN**, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, cephalosporins, and other allergens. Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic/anaphylactoid [including shock]) reactions have been reported in patients receiving therapy with penicillins, including **TAZOCIN**. These reactions are more likely to occur in persons with a history of sensitivity to multiple allergens. Serious hypersensitivity reactions require discontinuation of the antibiotic, and may require administration of adrenaline and other emergency measures.

**TAZOCIN** may cause severe cutaneous adverse reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalised exanthematous pustulosis (see **ADVERSE REACTIONS**). If patients develop a skin rash they should be monitored closely and **TAZOCIN** discontinued if lesions progress.

Rare cases of haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) have been observed following therapy (>10 days) with **TAZOCIN**, often as a complication of DRESS. HLH is a pathologic immune activation which leads to excessive systemic inflammation and can be life-threatening and early diagnosis and rapid initiation of immunosuppressive therapy is essential. Characteristic signs and symptoms include fever, hepatosplenomegaly, cytopenias, hyperferritinaemia, hypertriglyceridaemia, hypofibrinogenaemia, and haemophagocytosis. If **TAZOCIN** is suspected as possible trigger, treatment should be discontinued.

Rhabdomyolysis has been reported with the use of **TAZOCIN**. If signs or symptoms of rhabdomyolysis are observed, **TAZOCIN** should be discontinued and appropriate therapy initiated.

There have been reports of patients with a history of penicillin hypersensitivity who have experienced severe reactions when treated with a cephalosporin.

Antibiotic-induced pseudomembranous colitis may manifest as severe persistent diarrhoea which may be life-threatening. The onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or after antibacterial treatment.

## **PRECAUTIONS**

While **TAZOCIN** possesses the characteristic low toxicity of the penicillin group of antibiotics, periodic assessment of organ system functions including renal, hepatic and haematopoietic during prolonged therapy is advisable.

Bleeding manifestations have occurred in some patients receiving  $\beta$ -lactam antibiotics. These reactions sometimes have been associated with abnormalities of coagulation tests, such as clotting time, platelet aggregation and prothrombin time, and are more likely to occur in patients with renal failure. If bleeding manifestations occur, the antibiotic should be discontinued and appropriate therapy instituted.

This product contains 2.84 mEq (65 mg) of sodium per gram of piperacillin which may increase a patient's overall sodium intake. Hypokalaemia may occur in patients with low potassium reserves or in those who are receiving concomitant medications that may lower potassium levels; periodic electrolyte determinations may be advisable in such patients.

Leukopenia and neutropenia may occur, especially during prolonged therapy. Therefore, periodic assessment of haematopoietic function should be performed.

As with treatment with other penicillins, neurological complications in the form of convulsions

(seizures) may occur when high doses are administered, especially in patients with impaired renal function (see **ADVERSE REACTIONS**).

In case of severe, persistent diarrhoea, the possibility of antibiotic-induced, life-threatening pseudomembranous colitis must be taken into consideration. Therefore, **TAZOCIN** must be discontinued immediately in such cases and suitable therapy be initiated (e.g., oral metronidazole or oral vancomycin). Preparations which inhibit peristalsis are contraindicated.

As with other antibiotics, the possibility of the emergence of resistant organisms, including fungi, which might cause superinfections, should be kept in mind, particularly during prolonged treatment. Microbiological follow-up may be required to detect any important superinfection. If this occurs, appropriate measures should be taken.

Modest elevation of indices of liver function may be observed.

Antimicrobials used in high doses for short periods to treat gonorrhoea may mask or delay the symptoms of incubating syphilis. Therefore, prior to treatment, patients with gonorrhoea should also be evaluated for syphilis. Specimens for darkfield examination should be obtained from patients with any suspect primary lesion, and serologic tests should be made for a minimum of 4 months.

- **Use in Patients with Hepatic Impairment**

No dosage adjustment of **TAZOCIN** is necessary in patients with hepatic impairment.

- **Renal Impairment**

Due to its potential nephrotoxicity (see **ADVERSE REACTIONS**), piperacillin/tazobactam should be used with care in patients with renal impairment or in haemodialysis patients. Intravenous dosages and administration intervals should be adjusted to the degree of renal function impairment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

In a secondary analysis using data from a large multicenter, randomised-controlled trial when glomerular filtration rate (GFR) was examined after administration of frequently used antibiotics in critically ill patients, the use of piperacillin/tazobactam was associated with a lower rate of reversible GFR improvement compared with the other antibiotics. This secondary analysis concluded that piperacillin/tazobactam was a cause of delayed renal recovery in these patients.

Combined use of **TAZOCIN** and vancomycin may be associated with an increased incidence of acute kidney injury (see **INTERACTIONS**).

## **PREGNANCY**

Studies in animals have not shown teratogenicity with piperacillin/tazobactam combination when

administered intravenously but have shown reproductive toxicity in rats at maternally toxic doses when administered intravenously or intraperitoneally. There are no adequate and well-controlled studies with the piperacillin/tazobactam combination or with piperacillin or tazobactam alone in pregnant women. Piperacillin and tazobactam cross the placenta. Pregnant women should be treated only if the expected benefit outweighs the possible risks to the pregnant woman and the foetus.

## LACTATION

Piperacillin is excreted in low concentrations in human milk; tazobactam concentrations in human milk have not been studied. Women who are breast-feeding should be treated only if the expected benefit outweighs the possible risks to the woman and child.

## INTERACTIONS

### ● Non-depolarising muscle relaxants

Piperacillin, when used concomitantly with vecuronium, has been implicated in prolonging the neuromuscular blockade of vecuronium. Due to their similar mechanism of action, it is expected that the neuromuscular blockade produced by any of the non-depolarising muscle relaxants could be prolonged in the presence of piperacillin.

### ● Anticoagulants

During simultaneous administration of heparin, oral anticoagulants and other drugs that may affect the blood coagulation system, including thrombocyte function, appropriate coagulation tests should be performed more frequently and monitored regularly.

### ● Methotrexate

Piperacillin may reduce the excretion of methotrexate; therefore serum levels of methotrexate should be monitored in patients to avoid drug toxicity.

### ● Probenecid

As with other penicillins, concurrent administration of probenecid and **TAZOCIN** produce a longer half-life and lower renal clearance for both piperacillin and tazobactam. However, peak plasma concentrations of either drug are unaffected.

### ● Aminoglycosides

Piperacillin, either alone or with tazobactam, did not significantly alter the pharmacokinetics of tobramycin in subjects with normal renal function and with mild or moderate renal impairment. The pharmacokinetics of piperacillin, tazobactam, and the M1 metabolite were also not significantly altered by tobramycin administration.

### ● Vancomycin

Studies have detected an increased incidence of acute kidney injury in patients concomitantly administered piperacillin/tazobactam and vancomycin as compared to vancomycin alone (see **PRECAUTIONS**). Some of these studies have reported that the interaction is vancomycin dose-dependent. Expert guidelines recommend intensive vancomycin dosing and maintenance of trough levels between 15 mg/L and 20 mg/L which is an increase from previously published recommendations of target trough concentrations of 5-10 mg/L. Attaining these trough concentrations often requires practitioners to prescribe vancomycin doses which exceed manufacturers' recommendations. Therefore, it is possible that in addition to the increased risk of vancomycin-induced nephrotoxicity reported with adherence to these guidelines the risk of nephrotoxicity may also increase due to an interaction with piperacillin/tazobactam.

No pharmacokinetic interactions have been noted between **TAZOCIN** and vancomycin.

### **INTERFERENCE WITH LABORATORY AND OTHER DIAGNOSTIC TESTS**

As with other penicillins, the administration of **TAZOCIN** may result in a false-positive reaction for glucose in urine using a copper-reduction method. It is thus recommended that glucose tests based on enzymatic glucose oxidase reactions be used.

There have been reports of positive test results using the Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay (EIA) test in patients receiving **TAZOCIN** injection who were subsequently found to be free of *Aspergillus* infection. Cross-reactions with non-*Aspergillus* polysaccharides and polyfuranoses with Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test have been reported.

Therefore, positive test results in patients receiving **TAZOCIN** should be interpreted cautiously and confirmed by other diagnostic methods.

### **EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES**

No studies on the effect of ability to drive or use machines have been performed.

### **ADVERSE REACTIONS**

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common</b> ≥1/10	<b>Common</b> ≥1/100 to <1/10	<b>Uncommon</b> ≥1/1,000 to <1/100	<b>Rare</b> ≥1/10,000 to <1/1,000	<b>Frequency Not Known</b> (cannot be estimated from available data)



<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common</b> $\geq 1/10$	<b>Common</b> $\geq 1/100$ to $< 1/10$	<b>Uncommon</b> $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	<b>Rare</b> $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	<b>Frequency Not Known</b> (cannot be estimated from available data)
<b>Infections and infestations</b>		candida infection*		pseudomembranous colitis	
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		thrombocytopenia, anaemia*	leukopenia	agranulocytosis	pancytopenia*, neutropenia, haemolytic anemia*, thrombocytosis*, eosinophilia*
<b>Immune system disorders</b>					anaphylactoid shock*, anaphylactic shock*, anaphylactoid reaction*, anaphylactic reaction*, hypersensitivity*, Kounis syndrome*,**
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>			hypokalaemia		
<b>Psychiatric disorders</b>		insomnia			delirium*
<b>Nervous system disorders</b>		headache	seizure*		
<b>Vascular disorders</b>			hypotension, phlebitis, thrombophlebitis, flushing		
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>				epistaxis	eosinophilic pneumonia*
<b>Gastrointestinal</b>	diarrhoea	abdominal pain,		stomatitis	

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)</b>
<b>disorders</b>		vomiting, constipation, nausea, dyspepsia			
<b>Hepatobiliary disorders</b>					hepatitis*, jaundice
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		rash, pruritus	erythema multiforme*, urticaria, rash maculo-papular*	toxic epidermal necrolysis*	Stevens-Johnson syndrome*, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*, acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)*, dermatitis exfoliative*, dermatitis bullous, linear IgA disease*, purpura
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>			arthralgia, myalgia		Rhabdomyolysis*
<b>Renal and urinary disorders</b>					renal failure, tubulointerstitial nephritis*
<b>General disorders and administration site conditions</b>		pyrexia, injection site reaction	chills		
<b>Investigations</b>		alanine aminotransferase	blood glucose decreased,		bleeding time prolonged, gamma-

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)
		increased, aspartate aminotransferase increased, protein total decreased, blood albumin decreased, Coombs direct test positive, blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased, blood urea increased, activated partial thromboplastin time prolonged	blood bilirubin increased, prothrombin time prolonged		glutamyl transferase increased

\*Adverse Drug Reaction (ADR) identified post marketing

\*\*Acute coronary syndrome associated with an allergic reaction

**Piperacillin therapy has been associated with an increased incidence of fever and rash in cystic fibrosis patients.**

## OVERDOSAGE

No specific antidote is known.

- **Symptoms**

There have been post-marketing reports of overdose with **TAZOCIN**. The majority of the adverse events experienced including nausea, vomiting, and diarrhoea have also been reported with the usual recommended dosages. Patients may experience neuromuscular excitability or convulsions

if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

### ● **Treatment**

Treatment should be supportive and symptomatic according to the patient's clinical presentation. Excessive serum concentrations of either piperacillin or tazobactam may be reduced by haemodialysis (see **PHARMACOKINETICS**).

## **PHARMACEUTICAL PRECAUTIONS**

Before reconstitution, store **TAZOCIN** vials below 30°C. **TAZOCIN** vials should be used immediately after reconstitution. For vials not used immediately after reconstitution, please follow these guidelines:

- Discard any unused portion after 24 hours if stored below 25°C, but outside of the refrigerator.
- Discard any unused portion after 48 hours, if refrigerated (between 2°C and 8°C).
- Vials should not be frozen after reconstitution.

Diluted solutions prepared for intravenous use are stable for 24 hours when stored under refrigeration (2°C - 8°C) in I.V. bags or syringes. Unused solution should be discarded.

Once further diluted to desired volume (50 mL or 150 mL) with 5% dextrose or with 0.9% sodium chloride injection or with sterile water for injection, **TAZOCIN** has demonstrated chemical stability up to 24 hours at room temperature (15°C - 25°C) and up to one week at refrigerated temperature (2°C - 8°C).

Whenever **TAZOCIN** is used concurrently with another antibiotic (e.g., aminoglycosides), the drugs must be administered separately. The mixing of **TAZOCIN** with an aminoglycosides *in vitro* can result in substantial inactivation of the aminoglycoside.

The mixing of  $\beta$ -lactam antibiotics with aminoglycosides *in vitro* can result in substantial inactivation of the aminoglycoside. However, amikacin and gentamicin were determined to be compatible with **TAZOCIN** *in vitro* in certain diluents at specific concentrations (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

**TAZOCIN** should not be mixed with other drugs in a syringe or infusion bottle since compatibility has not been established.

Because of chemical instability, **TAZOCIN** should not be used with solutions containing only sodium bicarbonate.

**TAZOCIN** should not be added to blood products or albumin hydrolysates.

Intravenous use only: Reconstitute each vial with the volume 20 mL for 4.50 g vial of solvent using one of the compatible solvents for reconstitution. Swirl until dissolved.

LPD Title: Piperacillin-Tazobactam

LPD revision no. 15.0

LPD Date: July 15, 2024

Country: Thailand

Reference CDS version: 36.0 CDS Date: April 02, 2024

When swirled constantly, reconstitution generally occurs within 5 to 10 minutes.

### **WARNINGS (based on Thai Ministry of Public Health Announcement)**

1. This medication is contraindicated in patients with known hypersensitivity to it.
2. This medication may cause sensitisation and can be fatal.
3. In case of skin rash, irritation or swelling occur, stop using this medication and consultation with the physician is recommended.

### **MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer (Thailand) Limited

\*Trademark

LPD Revision No. 15.0

LPD Date: July 15, 2024

Country: Thailand