

④

修訂日期：2018年4月13日

廣效性合成抗菌劑

撲菌特錠 400毫克

BAKTAR® TABLETS 400mg

Sulfamethoxazole、Trimethoprim製劑

【警告】

因可能發生血液異常、休克等嚴重藥物不良反應，請僅在其他藥品無效或無法使用時方考慮投與本藥。

【禁忌 (下列病患請勿投與)】

- 對本藥中任一成分或磺胺劑曾發生過敏症之病患
- 孕婦以及可能已懷孕之婦人〔請參考「**孕婦、產婦、哺乳婦的投與**」〕
- 低出生體重兒、新生兒〔請參考「**小兒的投與**」〕
- 葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酵素(G-6-PD)缺乏症之病患〔恐有溶血風險〕

【原則禁忌(下列病患原則上禁止給藥，但在必要時請慎重給藥)】

- 血液異常病患以及既往曾有血液異常之病患〔可能使血液異常狀況惡化〕
- 本人及其雙親、兄弟姊妹為容易引起支氣管哮喘、發疹、蕁麻疹等過敏性體質者，或曾對其他藥物發生過敏症之病患

【組成與性狀】

商品名	撲菌特®錠400毫克
成分與含量 (每1錠)	Sulfamethoxazole 400mg Trimethoprim 80mg
賦形劑	Hydroxypropylcellulose(SL)、Carboxymethylcellulose Calcium、Magnesium Stearate

2.性狀

商品名	撲菌特®錠400毫克
性狀與劑型	無臭、味苦，為扁圓形、正面上有割線之白色錠劑
外觀	<div><div><div>正面</div><div>反面</div><div>側面</div></div></div>
大小	直徑 約 11.0mm 厚度 約 5.1mm
重量	約 0.50g

【適應症】

葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、大腸菌、赤痢菌及綠膿桿菌引起之感染症。

<適應症相關之使用注意事項>

因多重抗藥性細菌引起上述適應症時，當其他藥品無效或無法使用時方投與本藥。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

通常成人1日量4錠，分2次口服。但依年齡、症狀得適宜增減。

<用法用量相關之使用注意事項>

- 為避免抗藥菌的產生，使用本藥時，原則上應確認藥物敏感性，以利為疾病治療所需之最短期間內投藥。
- 腎損傷病患，請參照下表調整投與量並謹慎投藥。〔請參考「**慎重投與 (下列病患請慎重投與)**」及「**藥物動力學**」〕以肌酸酐廓清率（Cr）為劑量調整指標

Cr（mL/min）	建議劑量
30<Cr	正常劑量
15≤Cr≤30	正常劑量的1/2
Cr<15	不建議投藥

Cr：肌酸酐廓清率（creatinine clearance rate）

【使用注意事項】

1.慎重投與（下列病患請慎重投與）

- 肝損傷的病患〔有時會有肝功能惡化的情況〕
- 腎損傷的病患〔因血中藥物濃度持續，請考慮減量等方式（請參考「**用法用量相關之使用注意事項**」及「**藥物動力學**」）〕
- 老年人〔請參考「**老年人的投與**」〕
- 葉酸缺乏或代謝異常的病患（曾進行過胃部切除手術、服用其他抗葉酸劑、產後、先天性葉酸代謝異常等病患）〔會使葉酸缺乏情況惡化，有時會引起巨母紅血球性貧血〕

2.重要基本注意事項

考慮投藥時請注意下述幾點：

- 特別留心使用注意事項、適應症及用法用量。
- 為能預測血液異常、休克等狀況，請充分問診。
- 開始投藥前，應先對病患說明可能發生之主要副作用，並指導病患如果認為發生血液異常（有貧血、出血傾向等）、發疹等的皮膚異常時，請儘速與主治醫師聯絡。
- 為提早發現副作用，於投藥療程中，應進行必要的臨床檢查（含血液檢查、肝功能檢查、腎功能檢查、血中電解質含量等）。

3.交互作用

Trimethoprim是肝臟酵素CYP2C8抑制劑。〔請參考「**藥物動力學**」〕併用藥物注意事項

藥品名	臨床症狀、處置方法	作用機轉・危險因子
Methotrexate	臨床症狀：增加Methotrexate作用，有時會出現全血細胞減少等症狀。	皆有抑制葉酸代謝作用。
Sulfadoxine・Pyrimethamine	臨床症狀：與Pyrimethamine併用，有時會出現巨母紅血球性貧血症狀。	
Diaphenylsulfone	臨床症狀：與Diaphenylsulfone併用，有時會出現血液異常（巨母紅血	皆有抑制葉酸代謝作用，此外Trimethoprim為CYP2C8抑制劑。

衛署藥製字第004919號

	球性貧血、全血細胞減少等）。	
Repaglinide	使Repaglinide血中濃度上升。	Trimethoprim為CYP2C8抑制劑。
Sulfonylurea類口服糖尿病用藥 Gliclazide、Glibenclamide等	臨床症狀：增強前述藥物降血糖效果，有時會出現低血糖症狀。	本藥會抑制此類藥物經肝代謝作用。
Coumarin類抗凝血劑 Warfarin potassium	臨床症狀：增強Coumarin類抗凝血劑的作用，有時會有出血症狀。	
Phenytoin	增強Phenytoin作用。	本藥會抑制Phenytoin經肝代謝作用。
Cyclosporine	臨床症狀：增加腎損傷症狀。	皆有腎毒性。危險因子：特別是腎臟移植後病患。
Tacrolimus hydrate		皆有腎毒性。
Zidovudine	臨床症狀：增加Zidovudine毒性、有時會出現顆粒球減少等症狀。	機轉不明。

Ganciclovir、Valganciclovir hydrochloride	有報告指出，Ganciclovir之腎廓清率減少12.9%、藥物半衰期延長18.1%、Trimethoprim之Cmin值增加12.7%。	機轉不明。
含Lamivudine藥品	報告指出，Lamivudine之AUC增加43%、總清除率減少30%、腎廓清率減少35%。	本藥成分之Trimethoprim，會使前述藥物的腎小管分泌作用降低。

Digoxin類藥品	使Digoxin的血中濃度上升。	
三環抗憂鬱藥 Clomipramine hydrochloride、Imipramine hydrochloride、Amitriptyline hydrochloride等	使三環抗憂鬱藥效果減弱。	機轉不明。

血管收縮素受體阻斷劑 Olmesartan、Medoximil等	血管收縮素轉化酵素抑制劑 Enalapril maleate等	醛固酮拮抗劑・保鉀利尿劑 Spironolactone等
臨床症狀：與前述藥物併用，有時會產生高血鉀症狀。		皆使血鉀濃度上升。

臨床症狀：增加腎損傷症狀。		皆有腎毒性。危險因子：特別是腎臟移植後病患。
		皆有腎毒性。
		機轉不明。

臨床症狀：增加腎損傷症狀。		皆有腎毒性。危險因子：特別是腎臟移植後病患。
		皆有腎毒性。
		機轉不明。

臨床症狀：增加腎損傷症狀。		皆有腎毒性。危險因子：特別是腎臟移植後病患。
		皆有腎毒性。
		機轉不明。

4.副作用

在日本進行安全性評估之2204例中，208例（9.44%）有出現副作用。

上市後安全性評估之69372例中，包含臨床檢查值變動異常之副作用共7340例（10.58%）¹⁾。

(1)重大副作用

因有下列副作用出現的可能性，故請充分觀察，發現異常時請停止給藥並進行適當處置。

- 再生不良性貧血、溶血性貧血、巨母紅血球性貧血、高鐵血紅蛋白血症、全血細胞減少、顆粒性白血球缺乏症、血小板減少（頻率不明）。
- 血栓性血小板減少性紫癍（TTP）、溶血性尿毒症候群（HUS）（頻率不明）：有可能發生TTP（主要徵狀：血小板減少、溶血性貧血伴隨破碎的紅血球出現、神經精神症狀、發熱、腎損傷），HUS（主要徵狀：血小板減少、溶血性貧血伴隨破碎的紅血球出現、急性腎損傷），應留心觀察血液檢查（血小板、紅血球等）及腎功能檢查結果，發現異常時請停止給藥並進行血漿置換等適當處置。
- 休克（未滿0.1%）、過敏性反應（頻率不明）（初期症狀：不適感、口腔異常感、喘鳴、暈眩、便秘、耳鳴、出汗、浮腫等）
- 毒性表皮溶解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻率不明），史蒂芬－強生症候群（Stevens-Johnson syndrome）（未滿0.1%）。
- 藥物過敏症候群²⁾（頻率不明）：初期症狀為皮疹、發熱，此外可能伴隨肝損傷、淋巴結腫脹、白血球數增加、嗜酸性白血球增多、非典型淋巴球出現等遲發性嚴重過敏症狀，故請充分觀察，如有上述症狀出現請停止給藥並進行適當處置。另外，多伴隨第六型人類疱疹病毒（HHV-6）等再活化現象，即使停止給藥後，仍請注意皮疹、發熱、肝損傷等症狀可能復發或延長。
- 急性胰臟炎（頻率不明）
- 伴隨血便之嚴重大腸炎（如：偽膜性大腸炎等）（頻率不明）（腹痛、頻繁腹瀉時，請採取立即停藥等適當處置。）
- 重度肝損傷（頻率不明）
- 急性腎損傷、間質性腎炎（頻率不明）
- 無菌性腦膜炎、未精神經炎（頻率不明）
- 間質性肺炎、間質性肺氣腫（PIE）（頻率不明）（發熱

- 咳嗽、呼吸困難、胸部X光異常、嗜酸性白血球增多等）
- 低血糖（頻率不明）
- 高血鉀、低血鈉症（頻率不明）：有時會出現電解質異常狀況，發現異常時請停止給藥並進行電解質異常矯正等適當處置。
- 橫紋肌溶解症（頻率不明）：出現肌肉痛、無力感、血清肌酸激酶（Creatine Kinase）上升、血中或尿中肌紅蛋白濃度上升等橫紋肌溶解之症狀。此外伴隨著急性腎功能惡化、急性腎損傷等嚴重症狀。

(2)其他副作用

頻率	0.1-0.5%	<0.1%	頻率不明
種類			
血液 ^{註1)}	顆粒球減少	血小板減少	
過敏 ^{註1)}	皮疹、搔癢	紅斑、水疱、蕁麻疹	光過敏症
皮膚			皮膚血管炎（白血球細胞破裂性血管炎、Henoch-Schönlein 紫斑症等
神經精神系統 ^{註1)}	頭痛	暈眩・頭昏眼花感、麻痺感・顫抖、無力・倦怠感	嗜睡狀態
肝臟 ^{註2)}		黃疸、AST（GOT）上升、ALT（GPT）上升、ALP上升	
腎臟 ^{註2)}		腎損傷（BUN上升、血尿等）	
消化系統	食慾不振、噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、胃不適感、舌炎、口角炎、口腔炎	便秘 ^{註1)} 、便秘・口渴	
其他	發熱、覺得熱	血壓上升或下降、心悸、胸悶、出汗、臉潮紅、浮腫、血紅素尿	關節痛、肌肉降、血管膜炎

註1：發現異常時請停止給藥。

註2：發現異常時請進行藥物減量、停藥等適當處置。

5.老年人的投與

本藥主要透過腎臟排泄，因老年人腎功能常常較低，恐造成藥物血中濃度持續偏高的可能，請留意用量等謹慎投藥。

6.孕婦、產婦、哺乳婦的投與

(1)懷孕或可能懷孕之婦女，請勿投藥。

〔曾有報告指出，於孕期中單獨或併用本藥時，該病患之新生兒出現先天畸形之案例。此外，在動物試驗中亦發現有致畸胎作用。（大鼠每日口服投與1200mg/kg以上時，造成骨骼異常、內臟異常、外觀異常；小鼠每日口服投與3000mg/kg時，造成顎裂。）〕

(2)哺乳婦請於投藥療程中避免母乳餵養。〔本藥會分泌至乳汁中，使得低出生體重兒、新生兒發生高膽紅素血症。（請參考「**小兒的投與**」）〕

7.小兒的投與

請勿對低出生體重兒、新生兒投藥。

8.對臨床檢查結果的影響

- 與methotrexate併用時，因拮抗二氫葉酸還原酶的效果加成，請注意methotrexate濃度可能偏高。
- 請注意肌酸酐值（Jaffe's反應等）可能偏高。

9.過量

臨床症狀：出現想吐、嘔吐、腹瀉、神經精神症狀（頭痛、暈眩等）、結晶尿、血尿等。處置方法：依據症狀進行洗胃、催吐、通過強迫利尿促進胃排泄、血液透析（腹膜透析無效）等。

10.使用上注意事項

藥物交付時：請指導病患如何自PTP鋁箔包裝取出本藥。（報告指出，如誤食PTP鋁箔片，可能使其尖銳處刺入食道黏膜、甚而引起穿孔導致縱膈腔炎等嚴重併發症）

11.其他注意事項

大鼠動物實驗中，有時會有甲状腺腫及甲状腺機能異常現象發生。

【藥物動力學】

1.血中濃度

(1)健康成人

健康成人飯後單次口服投藥2錠後，血中濃度變化與藥物動力學如圖一、表一所示³⁾。

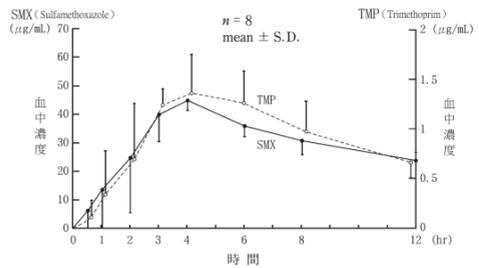


圖1 口服投與時之血中濃度表1藥物動力學參數

投與量 (錠)	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	
2	8	SMX	46.8±3.9	3.4±0.9	352.83±53.09	7.8±0.8
		TMP	1.46±0.31	3.3±0.7	11.10±2.30	6.8±1.2

SMX：HPLC

TMP：氣相層析法

(2)腎損傷病患

口服投與sulfamethoxazole-trimethoprim 複方錠2錠（sulfamethoxazole 800mg、trimethoprim 160mg）予肌酸酐廓清率為4mL/min 以下之尿毒症病患4例，其sulfamethoxazole及trimethoprim血清中藥物平均半衰期分別於未透析時為28.4小時及22.8小時、透析時為11.1小時及9.4小時⁴⁾。因腎損傷病患的血清中藥物半衰期延長，宜以肌酸酐廓清率做為指標，調整為適當劑量^{5),6)}（參考外國人資料）。此外，依據肌酸酐廓清率之建議劑量，請參考「**用法用量相關之使用注意事項**」。

2.代謝

部分Sulfamethoxazole會於體內代謝為N⁴-acetyl-sulfamethoxazole、glucuronyl-sulfamethoxazole。（參考）

部分Trimethoprim會於大鼠體內代謝為3-demethyl-trimethoprim、4-demethyl-trimethoprim的葡萄糖醛酸化合物（glucuronide conjugate）及trimethoprim-N-oxide⁶⁾。

3.排泄

於健康成人6例，單次口服投與2錠時，其sulfamethoxazole及trimethoprim之尿中濃度於24小時內約為60%、48小時內約為70~85%⁹⁾。

4.藥物交互作用（in vitro）

- Sulfamethoxazole會抑制肝臟酵素CYP2C9¹⁰⁾。
- Trimethoprim會抑制肝臟酵素CYP2C8¹⁰⁾及有機陽離子轉運蛋白（OCT2）¹¹⁾。

5.其他

蛋白結合率

Sulfamethoxazole：約50-60%（血漿，超濾法）¹²⁾。Trimethoprim：約42%（血清，血液透析法）¹³⁾。

【藥效藥理】

1.藥理作用

抗菌作用

試管試驗中發現，相較於單獨使用之藥效，Sulfamethoxazole與Trimethoprim兩藥併用時，能使抗菌作用加乘，進而具殺菌作用。對腸球菌屬、大腸桿菌、赤痢菌、傷寒桿菌、副傷寒桿菌、檸檬酸桿菌屬、克雷伯氏菌屬、腸內菌屬、變形桿菌屬、摩根氏桿菌、雷氏普威登斯菌及流感嗜血桿菌具有抗菌作用。

2.作用機轉

Sulfamethoxazole能抑制微生物體內葉酸之生合成，Trimethoprim則能抑制葉酸之活化，而發揮抗菌作用。兩種成分之併用，因對細菌葉酸代謝過程之連續兩處同時予以抑制，故能發揮加乘性抗菌作用。

【有效成分的物理化學性質】

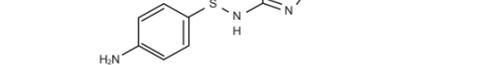
1.一般名：Sulfamethoxazole

化學名：4-Amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide

分子式：C₁₀H₁₁N₃O₃S

分子量：253.28

化學構造式：



性狀：白色結晶或結晶性粉末，無臭，味略苦。
極易溶於N,N-Dimethylformamide、略難溶於乙醇（95%）、難溶於乙醚、極難溶於水。
可溶於氫氧化鈉試劑、照光後會逐漸變色。

熔點：169~172℃

分配係數：7.76〔1-octanol /水〕

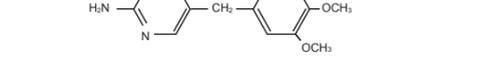
2.一般名：Trimethoprim

化學名：2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine

分子式：C₁₄H₁₈N₄O₃

分子量：290.32

化學結構式：



性狀：白色結晶或結晶性粉末，無臭，味苦。
易溶於醋酸（100%），略難溶於甲醇、稀醋酸、三氯甲烷、難溶於乙醇（95%）、丙酮，極難溶於水，幾乎不溶於乙醚。

熔點：199~203℃

分配係數：4.37〔pH7.4，1-octanol /緩衝液〕

【儲存注意事項】

儲存方式：請以密封容器保存於30℃以下、避光處。

【包裝】

8~1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

【主要文獻】

- 厚生省藥務局發表：醫藥品副作用情報No.39,1979,pp.1－11,17－21,藥務公報社，東京〔197900986〕
- 厚生勞動省：嚴重藥物不良反應疾病因應手冊：藥物過敏症候群（http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html）
- 神木照雄：內部資料（單次投予時的血中濃度，1980）〔190000631〕
- Craig,W.A.等：Ann.Intern.Med.,1973,78(4),491〔200101122〕
- Rieder,J.等：Antibiot.Chemother.,1974,18,148〔200101129〕
- T.T.Yoshikawa：J.Am.Geriatr.Soc.,1990,38(12),1353〔200101123〕
- 岡本三郎：最新醫學，1960,15(7),1882〔196000118〕
- 飯照彥等：Chemotherapy,1973,21(2),229〔197300201〕
- 大久保一衛等：Chemotherapy,1973,21(2),241〔197300213〕
- Wen.X.等：Drug Metab.Dispos.,2002,30(6),631〔201700297〕
- Jung.N.等：Drug Metab.Dispos.,2008,36(8),1616〔201700298〕
- 酒井克治等：最新醫學，1959,14(11),3139〔195900028〕
- 深谷一太等：Chemotherapy,1973,21(2),273〔197300218〕

委託者：台灣塩野義製藥股份有限公司

 台北市南京東路二段2號4樓
電話：(02)25516336(代表號)

製造廠：杏輝藥品工業股份有限公司

 台灣宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號
電話：(03)9581101(代表號)

IT-2080-04

譯自2017年10月日文仿單