④
修訂日期：2018年4月13日　　　　衛署藥製字第004919號

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)】
1.對本藥中任一成分或磺胺劑曾發生過敏症之病患
2.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**」〕
3.低出生體重兒、新生兒〔請參考「**小兒的投與**」〕
4.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)】
1.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〕
2.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】

1.組成

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、正面有割線之白色錠劑
外觀	正面 反面 側面
大小	直徑 約 11.0mm 厚度 約 5.1mm
重量	約 0.50g

【適應症】
葡萄球菌、鏈鎖球菌、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>
1.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。
2.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（Ccr）為劑量調整指標

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

Ccr：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）
(1)肝損傷的病患〔有時會有肝功能惡化的情況〕
(2)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**」）〕
(3)老年人〔請參考「**老年人的投與**」〕
(4)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：
(1)特別留心使用注意事項、適應症及用法用量。
(2)為能預測血液異常、休克等狀況，請充分問診。
(3)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。
(4)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（巨母紅血球性貧血、全血細胞減少等）。	皆有抑制葉酸代謝作用，此外Trimethoprim為CYP2C8抑制劑。
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、Medoxomil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。

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。
1)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）。
2)血栓性血小板減少性紫癜（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。
3)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、便意、耳鳴、出汗、浮腫等）
4)毒性表皮溶解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻率不明），史帝芬－強生症候群（Stevens-Johnson syndrome）（未滿0.1%）。
5)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。
6)急性胰臟炎（頻率不明）
7)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。）
8)重度肝損傷（頻率不明）
9)急性腎損傷、間質性腎炎（頻率不明）
10)無菌性腦膜炎、末梢神經炎（頻率不明）
11)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）
12)低血糖（頻率不明）
13)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。
14)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

種類＼頻率	0.1~0.5%	＜0.1%	頻率不明
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	食欲不振、噁心・嘔吐、腹瀉、腹痛、胃不適感、舌炎、口角炎・口腔炎	血便[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、肌肉疼痛、葡萄膜炎

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
(1)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。
(2)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、通過強迫利尿促進腎排泄、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，有時會有甲狀腺腫及甲狀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)]。

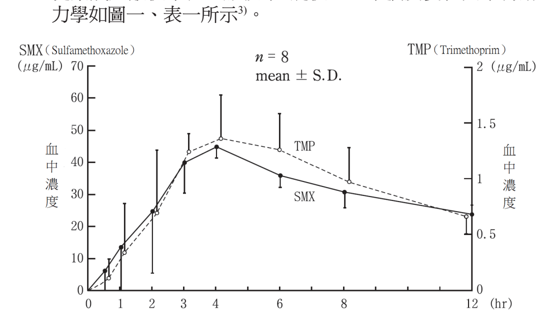


圖1 口服投與時之血中濃度

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N^4-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*-oxide[8)]。

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*）
1)Sulfamethoxazole會抑制肝臟酵素CYP2C9[10)]。
2)Trimethoprim會抑制肝臟酵素CYP2C8[10)]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)]。

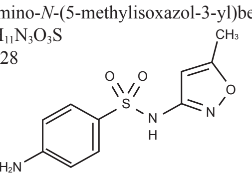
【藥效藥理】

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。

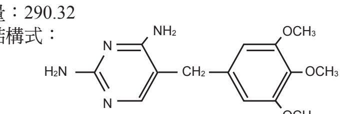
【有效成分的物理化學性質】

1.一般名：Sulfamethoxazole
化學名：4-Amino-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide
分子式：$C_{10}H_{11}N_3O_3S$
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：$C_{14}H_{18}N_4O_3$
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：請以密閉容器保存於30℃以下、避光處。

【包裝】
8~1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

【主要文獻】

1)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〕
2)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）
3)神木照雄：內部資料（單次投予時的血中濃度，1980）〔190000631〕
4)Craig,W.A.等：Ann.Intern.Med.,1973,**78**(4),491〔200101122〕
5)Rieder,J.等：Antibiot.Chemother.,1974,**18**,148〔200101129〕
6)T.T.Yoshikawa：J.Am.Geriatr.Soc.,1990,**38**(12),1353〔200101123〕
7)岡本三郎：最新醫學，1960,**15**(7),1882〔196000118〕
8)飯照彥等：Chemotherapy,1973,**21**(2),229〔197300201〕
9)大久保一衛等：Chemotherapy,1973,**21**(2),241〔197300213〕
10)Wen.X.等：Drug Metab.Dispos.,2002,**30**(6),631〔201700297〕
11)Jung.N.等：Drug Metab.Dispos.,2008,**36**(8),1616〔201700298〕
12)酒井克治等：最新醫學，1959,**14**(11),3139〔195900028〕
13)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
PIC/S GMP
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