

คุณลักษณะเฉพาะของยา
Piperacillin 4 g and tazobactam 500 mg for injection

1. ชื่อยา Piperacillin 4 g and tazobactam 500 mg for injection

2. คุณสมบัติทั่วไป

2.1 รูปแบบ เป็นผงยาปราศจากเชื้อ สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

2.2 ส่วนประกอบ ประกอบด้วยตัวยา piperacillin หรือ piperacillin sodium ที่สมมูลกับ piperacillin 4 g และ tazobactam หรือ tazobactam sodium หรือ tazobactam acid ที่สมมูลกับ tazobactam 500 mg ใน 1 vial (อัตราส่วนของ piperacillin ต่อ tazobactam เท่ากับ 8:1)

2.3 ภาชนะบรรจุ บรรจุในภาชนะบรรจุยาฉีดปราศจากเชื้อ และบรรจุภัณฑ์ป้องกันแสง

2.4 ฉลาก

- ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสำคัญและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยาไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์
- บนภาชนะบรรจุยาอย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือชื่อการค้า ส่วนประกอบและขนาด ความแรงของยา เลขที่ผลิต วันสิ้นอายุ ไว้อย่างชัดเจน

2.5 ผงยาละลายด้วยตัวทำละลาย sterile water for injection ปริมาตร 20 ซีซี ละลายหมดภายในเวลา 5 นาที

3. คุณสมบัติทางเทคนิค

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน ซึ่งได้จดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2561 ลงวันที่ 6 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 12 กุมภาพันธ์ 2562)

3.1 Finished product specification : Piperacillin and tazobactam for injection USP

ข้อ	Test Items	Specification
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	
	- Piperacillin	90.0 - 110.0 % Labeled amount of Piperacillin
	- Tazobactam	90.0 - 110.0 % Labeled amount of Tazobactam


..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล)


..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คูหะสุวรรณ)


..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

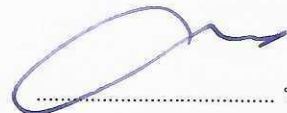
ข้อ	Test Items	Specification
3	Uniformity of dosage units*	Meet the requirement
4	Particulate matter in injections - Size $\geq 10 \mu\text{m}$ - Size $\geq 25 \mu\text{m}$	Not more than 6,000 particles /container Not more than 600 particles/container
5	Sterility	Meet the requirement
6	Bacterial endotoxins	Not more than 0.08 USP endotoxin units/mg of a mixture of piperacillin and tazobactam
7	pH	5.0 - 7.0
8	Water	Not more than 2.5 %
9	Impurities เลือก procedure ใด procedure หนึ่ง <u>Organic impurities, Procedure 1</u> - Tazobactam related compound A - Piperacillin impurity 4 - Piperacillin penilloic acid - Piperacillin penicilloic acid - Acetylated penicilloic acid of piperacillin - Piperacillin impurity 5 - Piperacillin impurity 6 - Any individual unspecified impurity - Total impurities <u>Organic impurities, Procedure 2</u> - Tazobactam related compound A	 Not more than 1.0 % Not more than 1.0 % Not more than 1.0 % Not more than 5.0 % Not more than 1.0 % Not more than 1.0 % Not more than 1.0 % Not more than 1.0 % Not more than 5.0 % Not more than 0.3 %

..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล)

..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คูหะสุวรรณ)

..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

ข้อ	Test Items	Specification
	- Amoxicillin related compound A - Piperacillin related compound E - Formyl penicillamine - Ampicillin - Piperazinedionecarbonyl - D-phenylglycine - Acetylated penicilloic acid of piperacillin - Piperacillin penicilloic acid, isomer 1 - Piperacillin penicilloic acid, isomer 2 - Piperacillin penilloic acid - Piperacillin dimer ethyl ester - Piperacillin dimer thiazolamide derivative - Piperacillin penicillamide - Piperacillin dimer - Piperacillinylampicillin - Any individual unspecified impurity - Total impurities <u>Organic impurities, Procedure 3</u> - Piperacillin related compound E - Tazobactam related compound A - Formyl penicillamine - Ampicillin - Piperazinedionecarbonyl	- Not more than 0.2 % - Not more than 0.8 % - Not more than 0.2 % - Not more than 0.2 % - Not more than 0.2 % - Not more than 0.5 % - Not more than 0.15 % - Not more than 1.5 % - Not more than 0.5 % - Not more than 0.2 % - Not more than 0.2 % - Not more than 0.3 % - Not more than 0.4 % - Not more than 0.3 % - Not more than 0.1 % - Not more than 4.0 % - Not more than 0.5 % - Not more than 1.0 % - Not more than 0.2 % - Not more than 0.3 % - Not more than 0.5 %


 ประธานกรรมการ
 (นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล)


 กรรมการ
 (แพทย์หญิงสุมิต คูหะสุวรรณ)


 กรรมการ
 (เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

ข้อ	Test Items	Specification
	D-phenylglycine	
	- Piperazinedionecarbonyl	Not more than 0.2%
	D-phenylglycylglycine	
	- Acetylated penicilloic acids of piperacillin	Not more than 0.3 %
	- Piperacillinpenicillenic acid	Not more than 0.2 %
	- Ampicillin hydantoin analog	Not more than 0.3 %
	- Piperacillin penicilloic acid, isomer 1	} Not more than 3.0 %
	- Piperacillin penicilloic acid, isomer 2	
	- Piperacillin oxalylamide	Not more than 0.2 %
	- Piperacillin penilloic acids	Not more than 1.0 %
	- Piperacillin penicillamide	Not more than 0.2 %
	- Piperacillin dimer	Not more than 0.5 %
	- Piperacillinylampicillin	Not more than 1.0 %
	- Any individual unspecified impurity	Not more than 0.1 %
	<u>Organic impurities, Procedure 4</u>	
	- Tazobactam related compound A	Not more than 1.0 %
	- Amoxicillin related compound A	Not more than 0.2 %
	- Piperacillin related compound E	Not more than 0.8 %
	- Ampicillin	Not more than 0.2 %
	- Acetylated penicilloic acid of piperacillin	Not more than 0.6 %
	- Piperazinedionecarbonyl	Not more than 0.1 %
	D-phenylglycine	
	- Piperacillin penicilloic acid, isomer 1	} Not more than 2.0 %
	- Piperacillin penicilloic acid, isomer 2	
	- Ampicillin hydantoin analog, isomer 1	Not more than 0.2 %
	- Ampicillin hydantoin analog, isomer 2	Not more than 0.15 %

..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล)

..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คุณสุวรรณ)

..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

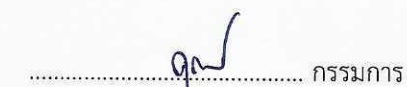
ข้อ	Test Items	Specification
	- Piperacillin sulfoxide - Piperacillin penilloic analog, isomer 1 - Piperacillin penilloic analog, isomer 2 - Piperacillin dimer - Any individual unspecified impurity	Not more than 0.15 % } Not more than 0.5% Not more than 0.3 % Not more than 0.10 %
10	Constituted solution	Meet the requirement

3.2 Drug substance specification : Piperacillin: USP

ข้อ	Test Items	Specification
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	960 - 1,030 $\mu\text{g}/\text{mg}$ of piperacillin (on the anhydrous basis)
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.07 USP endotoxin units/mg of piperacillin
4	Sterility	Meet the requirement
5	Optical rotation	+155° to +175° (40 mg/ml, in methanol)
6	Water	2.0 - 4.0 %
7	Impurities <u>AMPICILLIN, PIPERACILLIN</u> <u>PENICILLOIC ACID, PIPERACILLIN</u> <u>RELATED COMPOUND E, AND</u> <u>ACETYLATED PENICILLOIC</u> <u>ACID OF PIPERACILLIN</u> - Piperacillin related compound E - Ampicillin - Acetylated penicilloic acid of piperacillin - Piperacillin penicilloic acid	Not more than 0.2 % Not more than 0.2 % Not more than 0.4 % Not more than 1.0%


 ประธานกรรมการ
 (นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพัฒนามงคล)


 กรรมการ
 (แพทย์หญิงสุวิมล คูหะสุวรรณ)


 กรรมการ
 (เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

ข้อ	Test Items	Specification
8	Piperacillinylampicillin - Piperacillinylampicillin - Total impurities	Not more than 2.0 % Not more than 3.8 %

3.3 Drug substance specification : Piperacillin sodium: USP

ข้อ	Test Items	Specification
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	863-1,007 µg/mg of piperacillin (on the anhydrous basis)
3	Bacterial endotoxins	Not more than 0.07 USP endotoxin units/mg of piperacillin
4	pH	5.5 – 7.5
5	Sterility	Meet the requirement
6	Water	Not more than 1.0 %
7	Impurities - Acetylated penicilloic acid of piperacillin - Piperacillin penicilloic acid	Not more than 1.0% Not more than 3.5%

3.4 Drug substance specification : Tazobactam: USP

ข้อ	Test Items	Specification
1	Identification	Meet the requirement
2	Assay	98.0 – 102.0 % of tazobactam (on the anhydrous basis)
3	Bacterial endotoxins	The level of bacterial endotoxins is such that the requirements of the relevant dosage form monograph(s) in which Tazobactam is used can be met
4	Optical rotation, <i>Specific Rotation</i>	+160° to +167° (t = 20°)



..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล)



..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คูหะสุวรรณ)



..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

5	Microbial enumeration tests and tests for specified microorganisms	The total aerobic microbial count does not exceed 10^3 cfu/g, and the total combined molds and yeasts count does not exceed 10^2 cfu/g.
6	pH	1.8 – 2.8
7	Water determination	Not more than 0.6 % for the anhydrous form , 2.2 – 3.8 % for the hemihydrate form
8	Residue on ignition	Not more than 0.1 %
9	Organic impurities - Tazobactam related compound A - Any other individual impurity - Total of all impurities other than tazobactam related compound A	Not more than 1.0 % Not more than 0.1 % Not more than 0.3 %

หมายเหตุ - *หัวข้อ Uniformity of dosage units ให้แนบเอกสารแสดง รายละเอียดผลการตรวจวิเคราะห์ หากมิได้แจ้งรายละเอียดที่เป็นตัวเลขไว้ในใบ COA

- กรณีที่จดทะเบียนแจ้งการเว้น (waive) การตรวจสอบวิเคราะห์รายการใด ให้ยื่นแสดงเอกสาร หลักฐานดังกล่าวที่ได้รับอนุมัติด้วย
- Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือ ใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการตรวจวิเคราะห์ ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

4. เงื่อนไขอื่น

ผู้เสนอราคาต้องยื่นสำเนาภาพถ่ายเอกสาร พร้อมลงลายมือชื่อรับรองเอกสารโดยผู้มีอำนาจ รายละเอียด ดังนี้

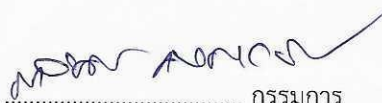
4.1. เอกสารการได้รับอนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทยและสำแดง (declare) แหล่งผลิต

4.1.1. ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาได้แก่ ทย.2 ทย.3 ทย.4 หรือ ย.2 แล้วแต่กรณี

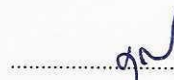
4.1.2 ใบคำขอขึ้นทะเบียนทย.1 หรือ ย.1 ของยาที่เสนอราคา พร้อมรายละเอียดหัวข้อการควบคุม คุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามที่ยื่นทะเบียน (finished product specification) และข้อกำหนด คุณภาพของวัตถุดิบ (drug substance specification) กรณีที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลง



..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล)



..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คูหะสุวรรณ)



..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

แก้ไขเพิ่มเติมจะต้องแนบเอกสารการขอแก้ไข (ย.5) มาพร้อม finished product specification และ/หรือ drug substance specification โดยขอแก้ไขก่อนวันประกาศ ประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์และไม่เกิน 2 ปี ณ วันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์

4.2 เอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยา

4.2.1 กรณียาผลิตในประเทศไทยผู้ผลิตต้องมีเอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) โดยหน่วยงาน PIC/S participating authorities ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ในหมวดยาที่เสนอขายฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบโดยมีผลการรับรองถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์

4.2.2 กรณีเป็นยานำเข้าจากต่างประเทศ ผู้ผลิตต้องมีเอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) โดยหน่วยงาน PIC/S participating authorities ฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบโดยมีผลการรับรองถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ หรืออายุตลอดชีพ แล้วแต่กรณี

4.3 เอกสารคุณภาพของยาที่เสนอราคา

4.3.1 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปของผู้ผลิต (certificate of analysis of finished product) ในยาที่ส่งเป็นตัวอย่าง

4.3.2 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบของตัวยาคัญ (certificate of analysis of drug substance) ที่ใช้ในการผลิตยาที่ส่งเป็นตัวอย่างทั้งของผู้ผลิตและผู้ผลิตวัตถุดิบ

4.3.3 เอกสารหรือหลักฐานยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างรุ่นการผลิตของวัตถุดิบของตัวยาคัญ (drug substance) ข้อ 4.3.2 กับรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (finished product) ข้อ 4.3.1

4.3.4 ผลการศึกษา long term stability ตลอดช่วงอายุของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

4.4 ตัวอย่างยา

4.4.1 ผู้เสนอราคาต้องส่งตัวอย่างยาอย่างน้อย.....5.....vials ซึ่งเป็นตัวแทนแสดงรายละเอียดได้ครบถ้วนตามที่กำหนดในหัวข้อคุณสมบัติทั่วไปข้างต้น

4.5 การประกันคุณภาพยาที่ส่งมอบ

4.5.1 ยาที่ส่งมอบต้องมีอายุใช้ได้ไม่น้อยกว่า1..... ปี นับจากวันส่งมอบ

..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์ชิตพงษ์ ศิริพิพัฒน์มงคล)

..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คูสุวรรณ)

..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

- 4.5.2 ยาทุกขวดที่ส่งมอบ จะต้องส่งสำเนาภาพถ่ายใบรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ยาที่ส่งมอบ
- 4.5.3 กรณีที่หน่วยราชการทำการสุ่มตัวอย่างยาที่ส่งมอบเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพ หน่วยราชการจะทำหนังสือร้องขอตัวอย่าง โดยผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) จะต้องส่งยาเพิ่มอีกตามจำนวนที่หน่วยราชการส่งตรวจวิเคราะห์และเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพ กรณีที่พบว่ายาไม่เป็นไปตามคุณลักษณะเฉพาะ หน่วยราชการขอสงวนสิทธิไม่รับพิจารณาการเสนอราคายาดังกล่าวของผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) และ/หรือผู้ผลิตในครั้งต่อไป
- 4.5.4 ผู้เสนอราคา(ผู้ขาย)จะต้องรับเปลี่ยนยาเมื่อยาใกล้หมดอายุ ภายใน 3 เดือนก่อนที่ยาจะหมดอายุ หรือเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพด้วยประการใดๆ ก่อนกำหนด โดยไม่มีเงื่อนไข
- 4.5.5 ต้องมีเอกสารแสดงและรับรองว่ามีระบบการเก็บและจัดส่งยาที่ได้มาตรฐานตามหลักเกณฑ์ Good Storage Practice (GSP) และ Good Distribution Practice (GDP) ทั้งยาที่ต้องเก็บที่อุณหภูมิปกติและยาที่ต้องควบคุมอุณหภูมิ 2-8° C

4.6 เอกสารอื่นๆ

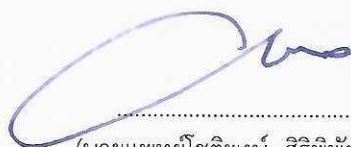
- 4.6.1 ผลการศึกษาความคงสภาพหลังการละลายและ/หรือเจือจาง ในตัวทำละลายต่างๆ ครบถ้วนและสอดคล้องกับเอกสารกำกับยา

4.7 ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ยินยอมให้ยกเลิกสัญญาก่อนครบกำหนด ดังนี้

- 4.7.1 กรณีผลการสุ่มตรวจวิเคราะห์ยา โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์หรือห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน ISO/IEC 17025 ผลการตรวจวิเคราะห์ไม่เป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนดในประกาศประกวดราคา
- 4.7.2 กรณีผลิตภัณฑ์ยาชนิดนี้ถูกเรียกเก็บคืนจากท้องตลาดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในช่วงเวลาของสัญญาจะซื้อขาย
- 4.7.3 แพทย์ผู้ให้พบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยานี้ แม้ว่าผลการเพาะเชื้อก่อโรคสอดคล้องกับยาดังกล่าว

4.8 หน่วยราชการขอสงวนสิทธิไม่รับพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาที่มีประวัติ

- 4.8.1 มีประวัติถูกเรียกเก็บโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในระยะเวลา 1 ปี ก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ เว้นแต่ผู้ผลิตได้ดำเนินการแก้ไขปัญหาคความบกพร่องที่ถูกเรียกเก็บคืนนั้นเรียบร้อยแล้วต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- 4.8.2 มีประวัติการถูกยกเลิกสัญญาตามเงื่อนไขข้อ 4.7 ในระยะเวลา 1 ปี ก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์


..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริทิพัฒน์มงคล)


..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คูหะสุวรรณ)


..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)

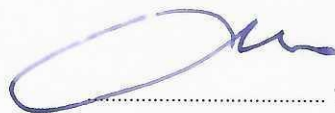
4.9 กรณีที่มีการปรับลดราคาตามข้อหนึ่งข้อใดต่อไปนี้

4.9.1 หลักเกณฑ์การเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาล จากกรมบัญชีกลาง

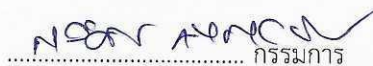
4.9.2 ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา

4.9.3 ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ

โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์จะทำการต่อรองราคาให้ลดลงตามประกาศ กรณีที่บริษัทผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ไม่สามารถปรับลดราคาลงได้ ทางบริษัทผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ยินยอมให้ยกเลิกสัญญา ก่อนครบกำหนด



..... ประธานกรรมการ
(นายแพทย์โชติพงษ์ ศิริพิพัฒน์มงคล)



..... กรรมการ
(แพทย์หญิงสุวิมล คูหะสุวรรณ)



..... กรรมการ
(เภสัชกรคุณภัทร์ สำราญฤทธิ์)