

**คุณลักษณะเฉพาะของยา**

**Piperacillin 4 g +Tazobactam 500 mg powder for solution for injection/infusion**

**GPU 697671**

1. ชื่อยา Piperacillin 4 g +Tazobactam 500 mg powder for solution for injection/infusion

**2. คุณสมบัติทั่วไป**

- |                        |   |
|------------------------|---|
| 2.1 รูปแบบ             | เป็นยาฉีดปราศจากเชื้อ   |
| 2.2 ส่วนประกอบ         | ประกอบด้วย Piperacillin sodium 4000 มก. และ Tazobactam sodium 500 มก.   |
| 2.3 ภาชนะบรรจุ         | บรรจุภาชนะสำหรับยาฉีดปิดสนิท ป้องกันความชื้น  |
| 2.4 ฉลาก               | บนภาชนะบรรจุภัณฑ์ ต้องระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสําคัญและความแรง วันผลิต วันหมดอายุ เลขที่ผลิต และเลขทะเบียนตำรับยา ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์<br>บนภาชนะบรรจุยา ต้องระบุชื่อยาหรือชื่อทางการค้า ส่วนประกอบ และขนาดความแรงของยาเลขที่ผลิต วันหมดอายุ ไว้อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์ |
| 2.5 อายุของยาที่ส่งมอบ | ไม่น้อยกว่า 1 ปี นับจากวันส่งมอบ  |

**3. คุณสมบัติทางเทคนิค**

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพเป็นไปตาม Finished product specification และ drug substance specification ที่อ้างอิงจากเภสัชตำรับฉบับเดียวกัน หรือเป็น In house specification โดยต้องได้รับการจดทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ทั้งนี้ เภสัชตำรับที่ใช้อ้างอิงต้องเป็นฉบับที่เทียบเท่าหรือใหม่กว่ามาตรฐานเภสัชตำรับใดตำรับหนึ่ง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2561 ลงวันที่ 6 ธันวาคม พ.ศ.2561 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 12 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562) และ ระบุตำรายา (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2562 ลงวันที่ 3 กรกฎาคม พ.ศ. 2562 (ลงประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 26 กรกฎาคม พ.ศ.2562)

3.1 Finished product specification:

ข้อ	Test Items	Specifications
3.1.1	Identification	Meet the requirements
3.1.2	Assay	90.0-110.0% of labeled amount
3.1.3	Sterility test	Meet the requirements
3.1.4	pH	5.0-7.0
3.1.5	Bacterial endotoxins	Not more than 0.08 EU/mg
3.1.6	Water determination	Not more than 2.5%
3.1.7	<b><u>Impurities (Procedure1)</u></b> -Tazobactam related compound A -Piperacillin impurity 4 -Piperacillin penilloic acid -Piperacillin penicilloic acid -Acetylated penicilloic acid of piperacillin -Piperacillin impurity 5 -Piperacillin impurity 6	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%

	-Any individual unspecified impurity -Total impurities <u><b>Impurities (Procedure2)</b></u> -Tazobactam related compound A -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	Not more than 1.0% Not more than 5.0%  Not more than 0.3% 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%
	<u><b>Impurities (Procedure3)</b></u> -Piperacillin related compound E -Tazobactam related compound A -Formyl penicillamine -Ampicillin -Piperazinedione carbonyl D-phenylglycine -Piperazinedione carbonyl D-phenylglycylglycine -Acetylated penicilloic acids of piperacillin -Piperacillinpenicillenic acid -Ampicillin hydantoin analog -Piperacillin penicilloic acid,isomer 1 -Piperacillin penicilloic acid,isomer 2 -Piperacillin oxalylamide -Piperacillin penilloic acids -Piperacillin penicillamide	Not more than 0.5% Not more than 0.5% Not more than 0.2% Not more than 0.3% Not more than 0.5% Not more than 0.2% Not more than 0.3% Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 2.0% Not more than 2.0% Not more than 0.2% Not more than 1.0% Not more than 0.2%

	-Piperacillin dimer -Piperacillinylampicillin -Any individual unspecified impurity <u><b>Impurities (Procedure4)</b></u> -Tazobactam related compound A -Amoxicillin related compound A -Piperacillin related compound E -Ampicillin -Acetylated penicilloic acid of piperacillin -Piperazinedionecarbonyl D-phenylglycine -Piperacillin penicilloic acid, isomer 1 -Piperacillin penicilloic acid, isomer 2 -Ampicillin hydantoin analog, isomer1 -Ampicillin hydantoin analog, isomer2 -Piperacillin sulfoxide -Piperacillin penilloic analog, isomer1 -Piperacillin penilloic analog, isomer2 -Piperacillin dimer -Any individual unspecified impurity	Not more than 0.5% Not more than 1.0% Not more than 0.1%  Not more than 0.1% Not more than 0.2% Not more than 0.8% Not more than 0.2% Not more than 0.6% Not more than 0.1% Not more than 2.0% Not more than 2.0% Not more than 0.2% Not more than 0.15% Not more than 0.15% Not more than 0.5% Not more than 0.5% Not more than 0.3% Not more than 0.1%
3.1.8	Particulate matter	Meet the requirements

## 3.2 Drug substance specification:

**Piperacillin**

ข้อ	Test Items	Specifications
3.2.1	Identification	Meet the requirements
3.2.2	Assay	960-1030 µg/mg of piperacillin
3.2.3	Water determination	2.0-4.0%
3.2.4	Sterility test	Meet the requirements
3.2.5	Bacterial endotoxins test	Not more than 0.07 EU/mg of piperacillin
3.2.6	Impurities -Piperacillin related compound E -Ampicillin -Acetylated penicilloic acid of piperacillin -Piperacillin penicilloic acid -Piperacillinylampicillin -Total impurities	Not more than 0.2% Not more than 0.2% Not more than 0.4% Not more than 1.0% Not more than 2.0% Not more than 3.8%
3.2.7	Optical rotation	+155° to +175°

**Tazobactam**

ข้อ	Test Items	Specifications
3.2.1	Identification	Meet the requirements
3.2.2	Assay	98.0-102.0% on the anhydrous basis
3.2.3	Water determination	Not more than 0.6% (anhydrous form)
3.2.4	Residue on ignition	Not more than 0.1%
3.2.5	Bacterial endotoxins test	Meet the requirements
3.2.6	Impurities -Tazobactam related compound A -Any other individual impurity -Total impurities	Not more than 1.0% Not more than 0.1% Not more than 0.3%
3.2.7	pH	1.8-2.8
3.2.8	Optical rotation	+160° to +167°
3.2.9	Microbial enumeration test	Total aerobic count does not exceed $10^3$ cfu/g Total combined molds and yeasts count does not exceed $10^2$ cfu/g

## หมายเหตุ

1. Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือ ใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป ฉบับใดฉบับหนึ่ง โดยมีการตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

## 4. การศึกษาอื่นๆ

4.1	Long term stability	ตามอายุยา
4.2	In-use stability	ให้แสดงข้อมูล In use stability หลังเปิดใช้/ผสมยา
4.3	มีการศึกษา TE	N/A
4.4	การปนเปื้อนของโลหะหนัก	ให้แสดงเอกสารข้อมูลการปนเปื้อนของโลหะหนักได้แก่ Heavy metal หรือ Elemental impurities (Risk assessment report)

## 5. เงื่อนไขอื่น

ผู้เสนอราคาต้องยื่นสำเนาภาพถ่ายเอกสาร พร้อมลงลายมือชื่อรับรองเอกสารโดยมีผู้มีอำนาจรายละเอียด ดังนี้

5.1 เอกสารที่ได้รับอนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อจำหน่ายในประเทศไทย และสำแดง (declare) แหล่งผลิต

5.1.1 ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ได้แก่ ทย.2 ทย.3 ทย.4 หรือ ย.2 แล้วแต่กรณี

5.1.2 ใบคำขอขึ้นทะเบียน ทย.1 หรือ ย.1 ของยาที่เสนอราคา พร้อมรายละเอียดหัวข้อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามขึ้นทะเบียน (Finished product specification) และข้อกำหนดคุณภาพของวัตถุดิบ (drug substance specification) กรณีที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไขเพิ่มเติมจะต้องแนบเอกสารการขอแก้ไข (ย.5) มาพร้อม finished product specification และ/หรือ drug substance specification

5.2. เอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยา

5.2.1. มาตรฐานโรงงานการผลิตของ Active Pharmaceutical Ingredient (API) ต้องได้รับการรับรอง

**WHO GMP หรือ GMP PIC/S** เท่านั้น และพร้อมแนบเอกสารแสดง

5.2.2. มาตรฐานโรงงานการผลิตของ Finished product (FP) ต้องได้รับการรับรองมาตรฐาน **GMP PIC/S**

**เท่านั้น**พร้อมแนบเอกสารแสดง

5.3 เอกสารคุณภาพของยาที่เสนอราคา

5.3.1 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปของผู้ผลิต (certificate of analysis finished product) ในยารุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่าง

5.3.2 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบของตัวยาคัญ (certificate of analysis of drug substance) ที่ใช้ในการผลิตยารุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่างทั้งของผู้ผลิตยาและผู้ผลิตวัตถุดิบ

5.3.3 เอกสารหรือหลักฐานยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างรุ่นการผลิตของวัตถุดิบของตัวยาคัญ (drug substance) ข้อ 5.3.2 กับรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (finished product) ข้อ 5.3.1.

5.3.4 ผลการศึกษา long term stability ตลอดช่วงอายุของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข (ถ้ามี)

#### 5.4 การประกันคุณภาพยาที่ส่งมอบ

5.4.1 ยาที่ส่งมอบต้องมีอายุไม่มากกว่า 1 ปีนับจากวันผลิต

5.4.2 ยาทุกขวดที่ส่งมอบ จะต้องส่งสำเนาภาพถ่ายใบรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ยาที่ส่งมอบ

5.4.3 กรณีที่หน่วยราชการทำการสุ่มตัวอย่างยาที่ส่งมอบเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพ หน่วยราชการจะทำหนังสือร้องขอตัวอย่าง โดยผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) จะต้องส่งยาเพิ่มอีกตามจำนวนที่หน่วยราชการส่งตรวจวิเคราะห์และเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพ กรณีที่พบว่ายาไม่เป็นไปตามคุณลักษณะเฉพาะ หน่วยราชการขอสงวนสิทธิ์ไม่รับพิจารณาเสนอราคายาดังกล่าวของผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) และ/หรือผู้ผลิตในครั้งต่อไป

5.4.4 ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) จะต้องรับเปลี่ยนยาเมื่อยาใกล้หมดอายุ หรือเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพด้วยประการใดๆ ก่อนกำหนด โดยไม่มีเงื่อนไข

5.4.5 เอกสารแสดงมาตรฐานการจัดเก็บและกระจายสินค้า (GSDP) ต้องได้รับการรับรองระดับ WHO หรือ PIC/S เท่านั้น

#### 5.5 ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) ยินยอมให้ยกเลิกสัญญาก่อนครบกำหนด ดังนี้

5.5.1 กรณีผลการสุ่มตรวจวิเคราะห์ยา โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน ISO/IEC 17025 ผลการตรวจวิเคราะห์ไม่เป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนด

5.5.2 กรณีผลิตภัณฑ์ยาชนิดนี้ถูกเรียกเก็บคืนจากท้องตลาดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในช่วงเวลาของสัญญาจะซื้อจะขาย

5.5.3 กรณีพบปัญหาคุณภาพจากยานี้ที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา

#### 5.6 หน่วยราชการขอสงวนสิทธิ์ไม่รับพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาที่มีประวัติถูกเรียกเก็บคืนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในระยะเวลา 1 ปี

5.7 ราคาที่เสนอจะต้องไม่เกินราคาตามที่มีการประกาศของคณะกรรมการกำหนดราคากลาง และราคาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีการประกาศ และหากภายหลังมีการประกาศราคากลางและราคาในบัญชียาหลักแห่งชาติใหม่ ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) จะต้องปรับราคาให้ไม่เกินราคาตามประกาศของคณะกรรมการกำหนดราคากลาง โดยมีผล ณ วันที่ระบุตามประกาศ และกรณีที่ราคาในประกาศคณะกรรมการกำหนดราคากลางและราคาในประกาศบัญชียาหลักแห่งชาติไม่ตรงกัน ให้ยึดตามราคาตามประกาศที่มีราคาต่ำสุด

5.8 ในกรณีที่มิใช่ยาต้นแบบจะต้องมีเอกสารแสดงข้อบ่งใช้ของยาที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่แสดงว่ายานั้นมีข้อบ่งใช้เทียบเท่ากับยาต้นแบบในขนาดยาที่ใช้ในการรักษาเท่ากัน

5.9 ผู้เสนอราคาต้องส่งตัวอย่างยาน้อย 1 หน่วยบรรจุภัณฑ์ ซึ่งเป็นตัวแทนแสดงรายละเอียดได้ครบถ้วนตามที่กำหนดในหัวข้อคุณสมบัติ ข้างต้น กรณีไม่สามารถส่งตัวอย่างยาได้ ให้ระบุเหตุผล ทั้งนี้แล้วแต่ดุลยพินิจของคณะกรรมการพิจารณาผล โดยสามารถส่งตัวอย่างยาได้ที่ หัวหน้างานบริหารคลังเวชภัณฑ์ ณ ห้องประชุมงานบริหารคลังเวชภัณฑ์ อาคารกัลยาณิวัฒนาอนุสรณ์ (กว.) ชั้นใต้ดิน โทร. 043-363602 ในวันและเวลาราชการ (ทั้งนี้สามารถจัดส่งได้ก่อนล่วงหน้าแต่ต้องไม่เกินเวลาที่กำหนด)

5.10 ราคาของยาที่เสนอเมื่อคำนวณราคาขายตามสูตรของกรมบัญชีกลาง (ที่ กค 0417/ว177 ลงวันที่ 24 พฤศจิกายน พ.ศ.2549) ต้องไม่เกินราคาอ้างอิงของยาที่ กรมบัญชีกลางกำหนดราคาเบิกได้ (reimbursement price) และ หากภายหลังมีการประกาศราคาอ้างอิงของยาที่ กรมบัญชีกลางกำหนดราคาเบิกได้ (reimbursement price) ใหม่ ผู้เสนอราคา (ผู้ขาย) จะต้องปรับลดราคาลงโดยเมื่อคำนวณราคาขายตามสูตรของกรมบัญชีกลางแล้วจะต้องไม่เกินราคาอ้างอิงของยาที่กรมบัญชีกลางกำหนดราคาเบิกได้ (reimbursement price) โดยมีผล ณ วันที่ระบุตาม ประกาศ