ЛП-001408 от 22.12.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сантаз

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Сантаз

Международное непатентованное или группировочное наименование: пиперациллин+[тазобактам]

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав на 1 флакон

Действующие вещества: пиперациллина натрия 4170,0 мг в пересчете на пиперациллин 4000,0 мг, тазобактама натрия 536,6 мг в пересчете на тазобактам 500,0 мг.

Описание

Белый или почти белый порошок, гигроскопичный.

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от светло-жетлого до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

Код АТХ: J01CR05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Сантаз (стерильный пиперациллин и тазобактам) представляет собой антибактериальный комбинированный препарат, состоящий из полусинтетического антибиотика пиперациллина натрия и ингибитора β-лактамазы тазобактама натрия, предназначенный для внутривенного введения. Таким образом, тазобактам и пиперациллин сочетают в себе свойства антибактериального препарата широкого спектра действия и ингибитора β-лактамазы.

Пиперациллин представляет собой полусинтетический бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, проявляющий активности в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Пиперациллин проявляет бактерицидную активность, которая является результатом ингибирования образования перегородки при делении клеток и синтеза клеточной стенки микроорганизма. Пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики блокируют терминальную стадию транспептидации биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

чувствительных микроорганизмов посредством взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) – бактериальными ферментами, которые осуществляют данную реакцию. Пиперациллин обладает сниженной активностью в отношении бактерий, обладающих определенными ферментами семейства β-лактамаз, которые химически инактивируют пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики.

Тазобактам – сульфоновое производное триазолметилпеницилланновой кислоты, обладает очень низкой собственной антибактериальной активностью в связи с низкой аффиностью к ПСБ, способствует восстановлению или усилению действия пиперациллина в отношении многих резистентных микроорганизмов. Тазобактам является мощным ингибитором многих β-лактамаз класса А (пенициллиназ, цефалоспориназ и ферментов с расширенным спектром активности). Он обладает непостоянной активностью в отношении карбапенемаз класса А и β-лактамаз класса D. Тазобактам практически неактивен в отношении большинства цефалоспориназ класса С и металлобеталактамаз класса В.

Две особенности тазобактама и пиперациллина лежат в основе повышенной активности в отношении некоторых микроорганизмов, обладающих β-лактамазами, которые при их оценке в качестве ферментных препаратов в меньшей степени ингибировались тазобактамом и другими ингибиторами: тазобактам не индуцирует хромосомоопосредованную продукцию β-лактамаз в концентрации, которая достигается при использовании рекомендуемых режимов дозирования, а пиперациллин относительно устойчив к действию ряда β-лактамаз.

Так же как и другие β-лактамные антибиотики, пиперациллин в комбинации с тазобактамом или без такового демонстрирует зависимую во времени бактерицидную активность в отношении чувствительных микроорганизмов.

Механизм развития резистентности

Существует три основных механизма развития резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), приводящие к снижению сродства к антибиотикам; разрушение антибиотиков бактериальными β-лактамазами, а также низкая внутриклеточная концентрация антибиотиков в связи со снижением их захвата либо активным транспортом антибиотиков из клеток.

У грамположительных бактерий основным механизмом резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам, в том числе к тазобактаму и пиперациллину, является изменение ПСБ. Этот механизм лежит в основе устойчивости к метилпенициллину, развивающейся у стафилококков, и устойчивости к пенициллину у *Streptococcus*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

pneumoniae, также как у стрептококков группы *viridans и* у энтерококков. Резистентность, обусловленная изменениями ПСБ, также развивается у грамотрицательных штаммов со сложными питательными потребностями, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Комбинация пиперациллина/тазобактама не активна в отношении штаммов, у которых резистентность к β-лактамным антибактериальным препаратам определяется изменениями ПСБ. Как было указано выше, существуют некоторые β-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом.

Спектр антибактериальной активности

Комбинация пиперациллина и тазобактама продемонстрировала активность в отношении большинства штаммов, перечисленных ниже микроорганизмов как в экспериментах *in vitro*, так и при клинических инфекциях, являющихся показаниями к применению.

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (только метициллин-чувствительные штаммы)

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter baumanii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (исключая β-лактамаза-негативные, ампициллин-резистентные штаммы)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (применяется в комбинации с аминогликозидами, к которым чувствителен штамм).

***Грамотрицательные анаэробы*:**

Группа Bacteroides fragilis (B. fragilis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron и B. vulgaris)

В экспериментах *in vitro* были получены следующие данные, однако их клиническая значимость неизвестна.

Не менее чем в отношении 90 % следующих микроорганизмов минимальная подавляющая концентрация (МПК) *in vitro* менее или равна пороговому значению чувствительности к тазобактаму и пиперациллину. Однако безопасность и эффективность тазобактама и пиперациллина при применении с целью лечения клинических инфекций, вызванных данными бактериями, в адекватных и хорошо контролируемых исследованиях не установлена.

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecalis (только ампициллин- или пенициллин-чувствительные штаммы)

Staphylococcus epidermidis (только метициллин-чувствительные штаммы)

*Streptococcus agalactiae**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

*Streptococcus pneumoniae** (только пенициллин-чувствительные штаммы)

*Streptococcus pyogenes**

Streptococcus spp. группа *Viridans**

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

Грамположительные анаэробы:

Clostridium perfringens

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

**Не продуцируют β-лактамазы и в связи с этим являются чувствительными только к пиперациллину.*

Фармакокинетика

Распределение

Средние значения концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме в равновесном состоянии представлены в таблицах 1-2. Максимальные концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме достигаются сразу же после завершения внутривенного введения. Концентрация пиперациллина, введенного в комбинации с тазобактамом, сходна с таковой при введении пиперациллина в эквивалентной дозе в виде монотерапии.

Таблица 1

Значение равновесных концентраций в плазме у взрослых после пятиминутного внутривенного введения тазобактама и пиперациллина

Значение концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/ тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
4 г/ 0,5 г	365	165	92	37	16	7

Значение концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

Доза пиперациллина/ тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
4 г/ 0,5 г	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

**окончание 5 минутного введения

Таблица 2

Значения равновесных концентраций в плазме у взрослых после тридцатиминутного внутривенного введения тазобактама и пиперациллина

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/ тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
4 г/ 0,5 г	298	141	87	47	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/ тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
4 г/ 0,5 г	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

**окончание 30 минутного введения

При увеличении дозы комбинации пиперациллин 2 г/тазобактам 0,25 г до 4 г/0,5 г, соответственно, наблюдается непропорциональное увеличение значений (приблизительно на 28 %) концентрации пиперациллина и тазобактама.

Связывание с белками как пиперациллина, так и тазобактама составляет приблизительно 30 %, при этом присутствие тазобактама не влияет на связывание пиперациллина, а присутствие пиперациллина – на связывание тазобактама.

Тазобактам и пиперациллин широко распределяются в тканях и жидкостях организма, в том числе, в слизистой оболочке кишечника, слизистой оболочке желчного пузыря, легких, желчи, женской репродуктивной системы (матке, яичниках и фаллопиевых трубах) и костях. Средние концентрации в тканях составляют от 50 до 100 % концентрации в плазме. Данных о проникновении через гематоэнцефалический барьер нет.

Биотрансформация

В результате метаболизма пиперациллин превращается в обладающее низкой активностью дезэтиловое производное; тазобактам – в неактивный метаболит.

Выведение

Пиперациллин и тазобактам выводятся почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Пиперациллин быстро выводится в неизменном виде, 68 % введенной дозы обнаруживается в моче. Тазобактам и его метаболиты быстро выводятся посредством почечной экскреции, 80 % введенной дозы обнаруживается в неизменном виде, а оставшееся количество в виде метаболитов. Пиперациллин, тазобактам и дезэтилпиперациллин также экскретируются с желчью.

После введения однократной и повторных доз пиперациллина/тазобактама здоровым испытуемым период полувыведения пиперациллина и тазобактама из плазмы варьировал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

от 0,7 до 1,2 часов и не зависел от дозы препарата или продолжительности инфузии. При снижении клиренса креатинина период полувыведения пиперациллина и тазобактама удлиняется.

Тазобактам не влияет на фармакокинетику пиперациллина. Пиперациллин снижает скорость выведения тазобактама.

Нарушение функции почек

По мере снижения клиренса креатинина периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама увеличиваются. При снижении клиренса креатинина ниже 20 мл/мин периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама возрастают, соответственно, в 2 и 4 раза, по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек.

Во время гемодиализа выводится от 30 до 50 % пиперациллина и 5 % дозы тазобактама в форме метаболита. При проведении перитонеального диализа выводится, соответственно, около 6 и 21 % пиперациллина и тазобактама, причем 18 % тазобактама выводится в форме его метаболита.

Нарушение функции печени

Хотя у пациентов с нарушением функции печени периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама увеличиваются (на 25 % и 18 %, соответственно), коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

Препарат Сантаз применяется для лечения системных и/или местных бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к пиперациллину и тазобактаму микроорганизмами.

Взрослые и дети старше 12 лет:

- инфекции нижних дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные);
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия;
- гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в послеродовом периоде);
- бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами);
- инфекции костей и суставов;
- смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

Дети в возрасте от 2 до 12 лет:

- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).

Примечание: для септицемии, вызванной микроорганизмами, вырабатывающими бета-лактомазу расширенного спектра, см. раздел «Фармакологические свойства». Частота случаев приобретенной резистентности для отдельных видов патогенных микроорганизмов может варьироваться в зависимости от географической зоны и от времени, поэтому необходимо располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пиперациллину, тазобактаму, бета-лактамным препаратам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспоринам), другим компонентам препарата или к ингибиторам бета-лактамаз.

Детский возраст до 2 лет.

С осторожностью

Тяжелые кровотечения (в том числе, в анамнезе), муковисцидоз (повышенный риск развития гипертермии и кожной сыпи), псевдомембранозный энтероколит, детский возраст, беременность, период лактации.

Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Совместное применение высоких доз антикоагулянтов.

Гипокалиемия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении пиперациллина/тазобактама у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Пиперациллин и тазобактам проходят через плаценту. У беременных женщин препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Пиперациллин в низких концентрациях выделяется с материнским молоком; концентрации в материнском молоке тазобактама не изучались. В период лактации препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

превосходит возможный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, либо на время лечения прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат Сантаз применяют внутривенно капельно в течение не менее 20-30 минут.

Дозы препарата и продолжительность лечения определяются тяжестью инфекционного процесса и динамикой клинических и бактериологических показателей.

Взрослые и дети старше 12 лет с нормальной функцией почек

Рекомендуемая суточная доза составляет 12 г пиперациллина/1,5 г тазобактама, которую разделяют для нескольких введений каждые 6-8 часов.

Общая суточная доза зависит от тяжести и локализации инфекции. Суточная доза может достигать 18 г пиперациллина/2,25 г тазобактама, которую разделяют на несколько введений.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет

При нейтропении

У детей с нормальной функцией почек и массой тела менее 50 кг с лихорадкой, возникшей на фоне нейтропении, доза препарата Сантаз составляет 90 мг (80 мг пиперациллина/ 10 мг тазобактама) на килограмм массы тела, которую вводят каждые 6 часов в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

У детей с массой тела более 50 кг препарат Сантаз дозируется как у взрослых, и его вводят в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

При интраабдоминальной инфекции

У детей с массой тела до 40 кг и нормальной функцией почек рекомендуемая доза составляет 112,5 мг (100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама) на килограмм массы тела каждые 8 часов.

У детей с массой тела более 40 кг и нормальной функцией почек применяют такую же дозу, как и у взрослых.

Продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, с учетом того, что введение препарата продолжают в течение, по крайней мере, 48 часов после исчезновения клинических признаков инфекции.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек.

Рекомендуемые дозы препарата для взрослых и детей (масса тела > 50 кг) при почечной недостаточности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы пиперациллина и тазобактама
> 40	Коррекции дозы не требуется
20-40	12 г/1,5 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 8 часов
< 20	8 г/1 г/сутки 4 г/0,5 г каждые 12 часов

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, максимальная суточная доза составляет 8 г/ 1 г пиперациллина/тазобактама. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа вводится 30-50 % пиперациллина, следует применять одну дополнительную дозу 2 г/ 0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса диализа.

Дети 2-12 лет с почечной недостаточностью:

Фармакокинетика тазобактама и пиперациллина у детей с почечной недостаточностью не изучена. Данных о дозах препарата при сочетании почечной недостаточности и нейтропении нет. Для детей в возрасте 2-12 лет с почечной недостаточностью рекомендуется корректировать дозу препарата Сантаз следующим образом.

Рекомендуемые дозы препарата для детей (масса тела < 50 кг) при почечной недостаточности

Клиренс креатинина	Рекомендуемые дозы пиперациллина и тазобактама
> 50 мл/мин	112,5 мг/кг (100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама) каждые 8 часов
≤ 50 мл/мин	78,75 мг/кг (70 мг пиперациллина/8,75 мг тазобактама) каждые 8 часов

Такое изменение дозы является лишь ориентировочным. Каждый пациент должен находиться под пристальным наблюдением для своевременного выявления признаков передозировки. Необходимо соответствующим образом корректировать дозу препарата и интервал между его введением.

Нарушение функции печени

Коррекции дозы при нарушении функции печени не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы пожилым пациентам необходима только при наличии у них нарушения функции почек.

Рекомендации по приготовлению раствора

Препарат Сантаз применяется только для внутривенного введения!

Препарат растворяют в одном из указанных ниже растворителей в соответствии с указанными объемами. Флакон поворачивают круговыми движениями до полного растворения содержимого (при постоянном поворачивании обычно в течение 5 – 10 мин). Готовый раствор представляет собой бесцветную или светло-желтую жидкость.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

Дозировка/флакон (пиперациллин/тазобактам)	Необходимый объем растворителя
4 г + 0,5 г	20 мл

Растворители, применяемые для растворения препарата, совместимые с препаратом Сантаз:

0,9 % раствор натрия хлорида;

стерильная вода для инъекций;

5 % раствор декстрозы.

Затем приготовленный раствор должен быть разведен до нужного для внутривенного введения объема (например, от 50 мл до 150 мл) одним из перечисленных ниже совместимых растворителей:

0,9 % раствор натрия хлорида;

стерильная вода для инъекций (максимально рекомендованный объем – 50 мл);

5 % раствор декстрозы;

6 % солевой раствор декстрана.

Побочное действие

В таблице перечислены побочные эффекты, классифицированные по частоте в соответствии с категориями CIOMS (Совет международных медицинских научных организаций):

Очень часто: ≥ 10 %

Часто: ≥ 1 % и < 10 %

Нечасто: ≥ 0,1 % и < 1 %

Редко: ≥ 0,01 % и < 0,1 %

Очень редко: < 0,01 %

Частота неизвестна: невозможно оценить частоту встречаемости явления.

Суперинфекции	Часто	Кандидоз*
	Редко	Псевдомембранозный колит
Органы кроветворения	Часто	Тромбоцитопения, анемия*
	Нечасто	Лейкопения
	Редко	Агранулоцитоз
	Частота неизвестна	Панцитопения*, нейтропения, гемолитическая анемия*, эозинофилия*, тромбоцитоз*
Иммунная система	Частота неизвестна	Анафилактоидный шок*, анафилактический шок*, анафилактоидная реакция*, анафилактическая реакция*, гиперчувствительность*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

Обмен веществ	Нечасто	Гипокалиемия
Нарушения психики	Часто	Бессонница
	Частота неизвестна	Делирий*
Нервная система	Часто	Головная боль
	Нечасто	Судороги
Сердечно-сосудистая система	Нечасто	Снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица
Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения	Редко	Носовое кровотечение
	Частота неизвестна	Эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечный тракт	Очень часто	Диарея
	Часто	Боль в животе, рвота, запор, тошнота, диспепсия
	Редко	Стоматит
Гепатобилиарная система	Частота неизвестна	Гепатит*, желтуха
Кожа и подкожная клетчатка	Часто	Сыпь, кожный зуд
	Нечасто	Полиморфная экссудативная эритема*, крапивница, макулопапулезная сыпь*
	Редко	Токсический эпидермальный некролиз*
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона*, буллезный дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS – синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит*, пурпура
Костно-мышечная система	Нечасто	Артралгия, миалгия
Почки и мочевыводящая система	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*
Лабораторные показатели	Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы, снижение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

		концентрации альбумина в крови, снижение концентрации общего протеина в крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, положительная прямая проба Кумбса, повышение концентрации мочевины в плазме крови, увеличение частичного тромбопластинового времени
	Нечасто	Повышение концентрации билирубина в плазме крови, снижение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение протромбинового времени
	Частота неизвестна	Увеличение времени кровотечения, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
Прочие	Часто	Повышение температуры тела, местные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения)
	Нечасто	Озноб

**побочные эффекты, выявленные в ходе пострегистрационных исследований*

Передозировка

Симптомы

В пострегистрационном периоде поступали сообщения о случаях передозировки препаратом пиперациллин/тазобактам. Симптомами передозировки являются тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги.

Лечение

В случае передозировки, лечение пиперациллином/тазобактомом следует прекратить.

Специфический антидот неизвестен.

Должно проводиться поддерживающее и симптоматическое лечение, соответствующее состоянию больного.

Чрезмерно высокую концентрацию пиперациллина или тазобактама в сыворотке крови можно уменьшить с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение препарата Сантаз с пробенецидом увеличивает период полувыведения и снижает почечный клиренс как пиперациллина, так и тазобактама, однако максимальные концентрации в плазме действующих веществ остаются без изменения.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между препаратом Сантаз и ванкомицином. В то же время в ограниченном числе ретроспективных исследований было отмечено повышение частоты развития острого поражения почек у пациентов, которые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

получали терапию пиперациллином и тазобактамом совместно с ванкомицином, по сравнению с пациентами, получающими только ванкомицин.

Пиперациллин, в том числе и при совместном применении с тазобактамом, не оказывал значимого влияния на фармакокинетику тобрамицина как у пациентов с сохранной функцией почек, так и у пациентов с легким и умеренно выраженным нарушением функции почек. Фармакокинетика пиперациллина, тазобактама и метаболитов также значимо не изменялась при назначении тобрамицина.

Одновременное применение препарата Сантаз и векурония бромида может привести к более длительной нервно-мышечной блокаде, вызываемой последним (аналогичный эффект может наблюдаться при комбинации пиперациллина с другими недеполяризующими миорелаксантами).

При одновременном применении с препаратом Сантаз гепарина, непрямых антикоагулянтов или других препаратов, влияющих на систему свертывания крови, в том числе на функцию тромбоцитов, необходимо чаще контролировать состояние системы свертывания крови.

Пиперациллин может задерживать выведение метотрексата (во избежание токсического эффекта необходимо контролировать концентрацию метотрексата в сыворотке крови).

Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований.

Во время применения препарата Сантаз возможен ложноположительный результат пробы на глюкозу в моче при использовании метода, основанного на восстановлении ионов меди. Поэтому рекомендуется проводить пробу, основанную на ферментативном окислении глюкозы.

Имеются данные, что у пациентов, получающих препарат Сантаз, возможны ложноположительные результаты теста на галактоманнан, производимого тест-системами компании Био-Рад *(Platelia Aspergillus ИФА)*. Сообщалось о перекрестных реакциях с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами при применении теста *Platelia Aspergillus*.

Таким образом, у пациентов, получающих тазобактам и пиперациллин, следует критически относиться к положительным результатам теста на галактоманнан и перепроверять с помощью других диагностических методов.

Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами

Препарат Сантаз не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными средствами, в т.ч. с аминогликозидами. При применении совместно с другими антибиотиками, препараты следует вводить раздельно; наиболее предпочтительно введение препарата Сантаз и аминогликозидов разграничить во времени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

Препарат не следует использовать совместно с раствором, содержащим бикарбонат натрия, и добавлять в препараты крови или гидролизаты альбумина.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Сантаз следует подробно опросить пациента, чтобы выявить возможные реакции повышенной чувствительности в анамнезе, в том числе, связанные с пенициллинами или цефалоспоринами. Тяжелые аллергические реакции с большей вероятностью могут развиться у пациентов с повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам. Подобные реакции требуют прекращения введения препарата и применения эпинефрина (адреналина) и проведения других экстренных мероприятий.

У пациентов, принимающих пиперациллин/тазобактам, отмечались случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS – синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез. В случае появления сыпи, пациентов необходимо тщательно наблюдать и в случае прогрессирования симптомов, следует прекратить прием препарата.

Вызванный антибиотиками псевдомембранозный колит может проявиться тяжелой, длительной диареей, представляющей угрозу для жизни. Псевдомембранозный колит может развиваться как в период антибактериальной терапии, так и после ее завершения. В таких случаях следует немедленно прекратить введение препарата Сантаз и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.

При лечении препаратом Сантаз, особенно длительном, возможно развитие лейкопении и нейтропении, поэтому необходимо периодически контролировать показатели периферической крови.

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, следует с осторожностью применять пиперациллин/тазобактам вследствие его потенциальной нефротоксичности (см. раздел «Побочное действие»). Дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек (см. подраздел «Рекомендуемые дозы препарата для взрослых и детей (масса тела > 50 кг) при почечной недостаточности» раздела «Способ применения и дозы»).

Во вторичном анализе при использовании данных крупного многоцентрового и рандомизированного контролируемого исследования была изучена скорость клубочковой фильтрации (СКФ) после введения наиболее часто применяемых антибиотиков у больных в критическом состоянии. При сравнении с другими антибиотиками применение пиперациллина/тазобактама было связано с более низкой степенью обратимого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

восстановления СКФ. Согласно данному исследованию пиперациллин/тазобактам был причиной задержки восстановления функции почек у этих пациентов.

При совместном применении пиперациллина/тазобактама и ванкомицина может отмечаться увеличение частоты развития острого повреждения почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В ряде случаев (чаще всего у пациентов с почечной недостаточностью) вероятно появление повышенной кровоточивости и сопутствующего изменения лабораторных показателей системы свертывания крови (времени свертывания крови, агрегации тромбоцитов и протромбинового времени). При появлении кровотечений следует отменить лечение препаратом и назначить соответствующую терапию.

Необходимо иметь в виду возможность появления устойчивых микроорганизмов, которые могут вызвать суперинфекцию, особенно при длительном курсе лечения препаратом Сантаз. Следует тщательно наблюдать пациентов во время терапии. В случае развития суперинфекции следует принять адекватные меры.

Как и при применении других препаратов пенициллинового ряда, на фоне терапии препаратом Сантаз возможно развитие неврологических осложнений, проявляющихся судорогами (судорожными приступами). Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел «Побочное действие»).

Данный препарат содержит 224 мг натрия на флакон, что эквивалентно 11,2 % от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления натрия, составляющего для взрослого человека 2 г. Это может привести к общему увеличению поступления натрия в организм пациентов.

У пациентов с гипокалиемией или получающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период лечения препаратом Сантаз может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови).

Нет опыта применения у детей, не достигших 2-летнего возраста.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния препарата Сантаз на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились.

При появлении нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы (судороги) следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 4 г + 0,5 г.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.12.2022 № 29271
(Входящий МЗ №4201408)

По 4 г пиперациллина и 0,5 г тазобактама во флакон из прозрачного стекла, герметично укупоренный резиновой пробкой из бромбутилкаучука, обжатой алюминиевым колпачком с предохранительной пластмассовой крышечкой. На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «С.П.ИНКОМЕД», Россия

117556, г. Москва, Симферопольский бульвар, дом 7, корп. А, пом. I, часть комн. 30

Тел.: +7 (495) 775-07-68

E-mail: incomed_pv@mail.ru

Производитель:

ООО «Интерфарма», Россия

300004, Тульская обл., г. Тула, Торховский проезд, д. 8

Генеральный директор
ООО «С.П.ИНКОМЕД» Рай Панкадж Кумар