ЛП-N=(005460)-(РГ-RU) от 15.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сантаз, 4 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: пиперациллин+[тазобактам]

Сантаз, 4 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 4000 мг пиперациллина (в виде пиперациллина натрия) и 500 мг тазобактама (в виде тазобактама натрия)

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или почти белый порошок, гигроскопичный.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сантаз применяется для лечения системных и/или местных бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к тазобактаму и пиперациллину микроорганизмами у взрослых и детей старше 2-х лет.

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).

Дети в возрасте от 2 до 12 лет:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Примечание: для септицемии, вызванной микроорганизмами, вырабатывающими бета-лактомазу расширенного спектра, см. раздел 5.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режимы дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет с нормальной функцией почек

Рекомендуемая суточная доза составляет 12 г пиперациллина + 1,5 г [тазобактама], которую разделяют на несколько введений каждые 6-8 часов.

Суточная доза может достигать 18 г пиперациллина + 2,25 г [тазобактама], которую разделяют для нескольких введений.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы необходима только при наличии нарушения функции почек.

Пациенты с нарушением 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) с нарушением функции почек

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 и 1 г пиперациллина и тазобактама соответственно. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа вводится 30-50 % пиперациллина, следует применять одну дополнительную дозу 2 г пиперациллина и 0,25 г тазобактама после каждого сеанса диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Коррекции не требуется (см. раздел 5.2)

Дети

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, рекомендуемая доза 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.

Дети с массой тела более 50 кг с нарушением функции почек

Рекомендуемые дозы соответствуют дозам взрослых с почечной недостаточностью.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет с нарушением функции почек

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.

Рекомендуемые дозы препарата для детей (масса тела менее 50 кг) с нарушением функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	**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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Безопасность и эффективность препарата Сантаз у детей в возрасте до 2-х лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Только для внутривенного введения!

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к пиперациллину, тазобактаму, бета-лактамным препаратам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспоринам), другим компонентам препарата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Детский возраст до 2 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

С осторожностью применять при тяжелых кровотечениях (в том числе в анамнезе), муковисцидозе (повышенный риск развития гипертермии и кожной сыпи), псевдомембранозном энтероколите, почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), гемодиализе, гипокалиемии, совместном применении высоких доз антикоагулянтов, беременности, лактации, в детском возрасте.

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 реакция 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.

Часто как осложнение DRESS-синдрома, после терапии (> 10 дней) пиперациллин+[тазобактам] наблюдались редкие случаи гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). ГЛГ представляет собой патологическую активацию иммунной системы, которая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

приводит к чрезмерному системному воспалению и может представлять угрозу для жизни, поэтому ранняя диагностика и быстрое начало иммуносупрессивной терапии имеют важное значение. Характерные признаки и симптомы включают лихорадку, гепатоспленомегалию, цитопению, гиперферритинемию, гипертриглицеридемию, гипофибриногенемию и гемофагоцитоз. Если предполагается, что пиперациллин+[тазобактам] является возможным триггером, лечение следует прекратить.

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 4.8). Дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек (см. раздел 4.2).

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 пациентов в критическом состоянии. При сравнении с другими антибиотиками применение пиперациллин+[тазобактам] было связано с более низкой степенью обратимого восстановления СКФ. Согласно данному исследованию, пиперациллин+[тазобактам] был причиной задержки восстановления функции почек у этих пациентов.

При совместном применении пиперациллин+[тазобактам] и ванкомицина может отмечаться увеличение частоты развития острого повреждения почек (см. раздел 4.5). 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 нарушением функции почек (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 2,35 ммоль (54 мг) натрия на грамм пиперациллина, что 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).

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение пиперациллина+[тазобактам] с пробенецидом увеличивает периоды полувыведения и снижает почечный клиренс как пиперациллина, так и тазобактама, однако максимальные концентрации в плазме обоих препаратов остаются без изменения.

В исследованиях была выявлена повышенная частота развития острого повреждения почек у пациентов, которые получали терапию пиперациллином+[тазобактам] совместно с ванкомицином, по сравнению с пациентами, получающими только ванкомицин (см. раздел 4.4). Некоторые из этих исследований показали, что взаимодействие зависит от дозы ванкомицина. Экспертные рекомендации предлагают интенсивное дозирование ванкомицина и поддержание минимальной концентрации на уровне 15-20 мг/л, что выше целевой минимальной концентрации 5-10 мг/л, которая была рекомендована в более ранних публикациях. Для достижения таких минимальных концентраций практикующие врачи часто вынуждены назначать дозы ванкомицина, превышающие рекомендации производителя. Таким образом, существует вероятность, что в дополнение к повышенному риску развития индуцированной ванкомицином нефротоксичности, описанной в связи с соблюдением этих рекомендаций, увеличение риска

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

нефротоксичности может быть обусловлено взаимодействием с пиперациллином+[тазобактам]. Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между пиперациллином+[тазобактам] и ванкомицином.

Пиперациллин, в том числе 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 применении тобрамицина.

Одновременное применение этого препарата 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 гепарином, непрямыми антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими 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.

4.6.Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных о применении комбинации тазобактама и пиперациллина или обоих активных веществ отдельно у беременных женщин. Пиперациллин и тазобактам проникают через плацентарный барьер. У беременных женщин препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Лактация

Пиперациллин в низких концентрациях секретируется с грудным молоком; выделение тазобактама в молоко не изучено. В период лактации препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, либо на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния пиперациллина+[тазобактам] 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) пациентам следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8.Нежелательные реакции

Табличное резюме профиля безопасности

Для оценки частоты возникновения нежелательных реакций были использованы следующие степени частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии	кандидоз*	часто
	псевдомембранозный колит	редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, анемия*	часто
	лейкопения	нечасто
	агранулоцитоз	редко
	панцитопения*, нейтропения, гемолитическая анемия*, эозинофилия*, тромбоцитоз*	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	анафилактоидный шок*, анафилактический шок*, анафилактоидная реакция*, анафилактическая реакция*, гиперчувствительность*	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	гипокалиемия	нечасто
Психические нарушения	бессонница	часто
	делирий*	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто
	судороги	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны сосудов	снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение	редко
	эозинофильная пневмония	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	диарея	очень часто
	боль в животе, рвота, запор, тошнота, диспепсия	часто
	стоматит	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит*, желтуха	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, кожный зуд	часто
	полиморфная экссудативная эритема*, крапивница, макулопапулезная сыпь*	нечасто
	токсический эпидермальный некролиз*	редко
	синдром Стивенса-Джонсона*, буллезный дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит*, пурпура	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, миалгия	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышение температуры тела, местные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения)	часто
	озноб	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы, снижение концентрации альбумина в крови, снижение концентрации общего протеина в крови, повышение	часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	концентрации креатинина в плазме крови, положительная прямая проба Кумбса, повышение концентрации мочевины в плазме крови, увеличение частичного тромбопластинового времени	
	повышение концентрации билирубина в плазме крови, снижение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение протромбинового времени	нечасто
	увеличение времени кровотечения, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы	частота неизвестна

* нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru (для держателей регистрационных удостоверений и производителей лекарственных препаратов), npr@roszdravnadzor.gov.ru (для медицинских организаций).

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги.

Лечение

Лечение симптоматическое в зависимости от клинических проявлений. Для снижения высоких концентраций пиперациллина или тазобактама в сыворотке может быть назначен гемодиализ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; беталактамные антибактериальные средства, пенициллины; комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Пиперациллин/тазобактам (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 проявляет бактерицидную активность, которая является результатом ингибирования образования перегородки при делении клеток и синтеза клеточной стенки. Пиперациллин и другие бета-лактамные антибиотики блокируют терминальную стадию транспептидации биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки у чувствительных микроорганизмов посредством взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) – бактериальными ферментами, которые осуществляют данную реакцию.

В экспериментах *in vitro* пиперациллин проявляет активность в отношении различных грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Пиперациллин обладает сниженной активностью в отношении бактерий, обладающих определенными ферментами семейства бета-лактамаз, которые химически инактивируют пиперациллин и другие бета-лактамные антибиотики.

Тазобактам, который обладает собственной очень низкой антибактериальной активностью в связи с низкой аффинностью к ПСБ, способствует восстановлению или усилению действия пиперациллина в отношении многих резистентных микроорганизмов.

Тазобактам является мощным ингибитором многих бета-лактамаз класса А (пенициллиназ, цефалоспориназ и ферментов с расширенным спектром активности). Он обладает непостоянной активностью в отношении карбапенемаз класса А и бета-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 бета-лактамазами, которые при их оценке в качестве ферментных препаратов в меньшей степени ингибировались

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

тазобактамом и другими ингибиторами: тазобактам не индуцирует хромосомоопосредованную продукцию бета-лактамаз в концентрации, которая достигается при использовании рекомендуемых режимов дозирования, а пиперациллин относительно устойчив к действию ряда бета-лактамаз.

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

Механизмы развития резистентности

Существует три основных механизма развития резистентности к бета-лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), приводящие к снижению сродства к антибиотикам; разрушение антибиотиков бактериальными бета-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 бета-лактамным антибактериальным препаратам, в том числе к тазобактаму и пиперациллину, является изменение ПСБ. Этот механизм лежит в основе устойчивости к метициллину, развивающейся у стафилококков, и устойчивости к пенициллину у *Streptococcus pneumoniae,* а также у *Streptococcus* 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 пиперациллин+[тазобактам] не активна в отношении штаммов, у которых резистентность к бета-лактамным антибактериальным препаратам определяется изменениями ПСБ. Как было указано выше, существуют некоторые β-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническое исследование MERINO (инфекции кровотока, вызванные микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС))

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании не меньшей эффективности, целенаправленное лечение (т.е. основанное на подтвержденной *in vitro* чувствительности) пиперациллином+[тазобактам] не соответствовало критериям не меньшей эффективности в отношении показателей смертности за 30-дневный период при лечении инфекций кровотока, вызванных БЛРС-продуцирующими *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, у тяжело больных взрослых пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В общей сложности у 23 пациентов из 187 (12,3 %), рандомизированных для получения пиперациллин+[тазобактам], наблюдался первичный исход в виде летального исхода в течение 30 дней, а среди получавших меропенем таковых было 7 из 191 (3,7 %), (разность рисков: 8,6 % [1-сторонний 97,5 % ДИ: от ∞ до 14,5 %]; p=0,90 для не меньшей эффективности). Клинический и микробиологический ответ к 4 дню наблюдался у 121 из 177 пациентов (68,4 %), в группе пиперациллин+[тазобактам] по сравнению с 138 из 185 (74,6 %), рандомизированными для получения меропенема (разница рисков - 6,2 % [95 % ДИ, - 15,5 – 3,1 %]; P=0,19). Причина несоответствия в показателях летальности не ясна.

Спектр антибактериальной активности

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

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные 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, B. vulgatus)*

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**

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

*Streptococcus pyogenes**

Streptococcus spp. группа *Viridans*

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter koseri

Noraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhea

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, в связи с этим являются чувствительными только к пиперациллину.

5.2.Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальные концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме достигаются сразу же после завершения внутривенного введения.

Распределение

Концентрация пиперациллина, введённого в комбинации с тазобактамом, сходна с таковой при введении пиперациллина в эквивалентной дозе в виде монотерапии. Средние значения концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме в равновесном состоянии представлены в таблицах ниже.

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

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Доза пиперациллина + [тазобактам]	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г + 0,25 г	237	76	38	13	6	3
4 г + 0,5 г	364	165	92	37	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина + [тазобактам]	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г + 0,25 г	23,4	8,0	4,5	1,7	0,9	0,7
4 г + 0,5 г	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

** Окончание 5 минутного введения

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

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина + [тазобактам]	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г + 0,25 г	134	57	29	17	5	2
4 г + 0,5 г	298	141	87	47	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина + [тазобактам]	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г + 0,25 г	14,8	7,2	4,2	2,6	1,1	0,7
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 2 г пиперациллин + 0,25 г [тазобактам] 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

Элиминация

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

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕКИЕ СВОЙСТВА

6.1.Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами

Не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами, кроме гентамицина, амикацина и растворителей, указанных в разделе 6.6, поскольку нет данных о совместимости.

При применении пиперациллина+[тазобактам] совместно с другими антибиотиками, препараты следует вводить раздельно.

Из-за химической нестабильности пиперациллин+[тазобактам] не применять совместно с растворами, содержащими натрия гидрокарбонат.

Пиперациллин+[тазобактам] не добавлять в препараты крови или гидролизаты альбумина.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Восстановленный раствор

После восстановления раствор хранить при температуре не выше 25 °С не более 24 ч; в холодильнике (2-8 °С) – не более 48 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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 листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Только для однократного использования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением

Препарат растворяют в одном из указанных ниже растворителей в соответствии с указанными объемами. Флакон энергично встряхивают до полного растворения содержимого (обычно не более 15 мин). Готовый раствор представляет собой бесцветную или светло-желтую жидкость.

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

Растворители, применяемые для растворения препарата:

− 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.

Рекомендуется вводить раствор сразу же после его приготовления.

До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.

Совместное применение с аминогликозидами

При смешивании с раствором аминогликозидов возможна их инактивация, поэтому эти препараты рекомендуется вводить раздельно. В ситуациях, когда предпочтительно совместное применение, растворы пиперациллина+[тазобактам] и аминогликозидов должны готовиться раздельно. Для введения нужно использовать только V-образный катетер. При соблюдении всех вышеперечисленных условий, этот препарат можно вводить с помощью V-образного катетера только с указанными в таблице аминогликозидами:

Аминогликозид	Пиперациллин+ [тазобактам], доза	Пиперациллин+ [тазобактам], объем растворителя (мл)	Аминогликозид концентрация* (мг/мл)	Совместимый растворитель

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2025 № 1946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Амикацин	4 г + 0,5 г	150	1,75 – 7,5	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы
Гентамицин	4 г+0,5 г	150	0,7 – 3,32	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы

* Доза аминогликозида зависит от веса, характера инфекции (серьезная или жизнеугрожающая) и функции почек (клиренс креатинина).

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «С.П.ИНКОМЕД»

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

Тел.: +7 495 775-07-68

Электронная почта: incomed_pv@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сантаз доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.