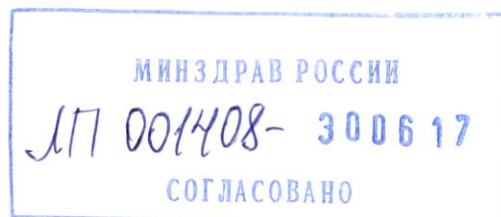


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Сантаз**



**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Сантаз

**Международное непатентованное наименование:** пиперациллин+[тазобактам]

**Лекарственная форма:**

порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

**Состав на 1 флакон:**

*Активные 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.

**Фармакотерапевтическая группа:**

антибиотик-пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

**Код АТХ:** J01CR05.

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Препарат Сантаз (стерильный пиперациллин и тазобактам) представляет собой антибактериальный комбинированный препарат, состоящий из полусинтетического антибиотика пиперациллина натрия и ингибитора  $\beta$ -лактамазы тазобактама натрия, предназначенный для внутривенного введения. Таким образом, тазобактам и пиперациллин сочетают в себе свойства антибактериального препарата широкого спектра действия и ингибитора  $\beta$ -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  $\beta$ -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. Пиперациллин обладает сниженной активностью в отношении бактерий, обладающих определенными ферментами семейства  $\beta$ -лактамаз, которые химически инактивируют пиперациллин и другие  $\beta$ -лактамные антибиотики.

Тазобактам – сульфоновое производное триазолметилпенициллановой кислоты, обладает очень низкой собственной 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  $\beta$ -лактамаз класса А (пенициллиназ, цефалоспоринаяз и ферментов с расширенным спектром активности). Он обладает непостоянной активностью в отношении карбапенемаз класса А и  $\beta$ -лактамаз класса D. Тазобактам практически неактивен в отношении большинства цефалоспоринаяз класса С и металлобеталактамаз класса В.

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

Так же как и другие  $\beta$ -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  $\beta$ -лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), приводящие к снижению сродства к антибиотикам; разрушение антибиотиков бактериальными  $\beta$ -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  $\beta$ -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 pneumoniae*, а также у *Streptococcus spp.* группы *Viridans*. Резистентность, обусловленная изменениями ПСБ, так же развивается у грамотрицательных штаммов со сложными питательными потребностями, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Комбинация пиперациллина с тазобактамом не активна в отношении штаммов, у которых резистентность к  $\beta$ -лактамам антибактериальным препаратам определяется изменениями ПСБ. Как было указано выше, существуют некоторые  $\beta$ -лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом.

#### Спектр антибактериальной активности:

Комбинация пиперациллина с тазобактамом 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 baumannii*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae* (исключая  $\beta$ -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*\*

*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  $\beta$ -лактамазы и в связи с этим являются чувствительными только к пиперациллину.

**Фармакокинетика**

Распределение

Среднее значение концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме крови 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	364	165	92	37	16	7

Значение концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

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

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

от 0,7 до 1,2 часов и не зависит 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).*

Дети в возрасте от 2 до 12 лет:

- *Интраабдоминальные инфекции;*
- *Инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).*

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к пиперациллину, тазобактаму, бета-лактамам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспорином), 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 старше 2 лет, беременность, период грудного вскармливания.

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

Период грудного вскармливания. Пиперациллин в низких концентрациях секретируется с грудным молоком; выделение тазобактама в молоко не изучено. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания необходимо 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 г 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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина
> 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 после каждого сеанса диализа. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа вводится 30 – 50 % пиперациллина, следует применять одно 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 тазобактама и пиперациллина
> 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***

*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.

Дозировка/ флакон (пиперациллин/ тазобактам)	<u>Необходимый объем растворителя</u>
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;  
 раствор Хартмана;  
 Рингера ацетат;  
 Рингера ацетат/малат;  
 раствор Рингера лактат.

### Побочное действие

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

Очень часто:  $\geq 10\%$

Часто:  $\geq 1\%$  и  $< 10\%$

Нечасто:  $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$

Редко:  $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$

Очень редко:  $< 0,01\%$

Частота неизвестна: невозможно оценить частоту встречаемости явления.

<i>Суперинфекции</i>	Часто	Кандидоз*
	Редко	Псевдомембранозный колит
<i>Органы кроветворения</i>	Часто	Тромбоцитопения, анемия*
	Нечасто	Лейкопения
	Редко	Агранулоцитоз
	Частота неизвестна	Панцитопения*, нейтропения, гемолитическая анемия*, эозинофилия*, тромбоцитоз*
<i>Иммунная система</i>	Частота неизвестна	Анафилактоидный шок*, анафилактический шок*, анафилактоидная реакция*, анафилактическая реакция*, гиперчувствительность*
<i>Обмен веществ</i>	Нечасто	Гипокалиемия
<i>Нарушения психики</i>	Часто	Бессонница
<i>Нервная система</i>	Часто	Головная боль
	Редко	Судороги
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	Нечасто	Снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица

<i>Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения</i>	Редко	Носовое кровотечение
	Частота неизвестна	Эозинофильная пневмония
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	Очень часто	Диарея
	Часто	Боль в животе, рвота, запор, тошнота, диспепсия
	Редко	Стоматит
<i>Гепатобилиарная система</i>	Частота неизвестна	Гепатит*, желтуха
<i>Кожа и подкожная клетчатка</i>	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
<i>Костно-мышечная система</i>	Нечасто	Артралгия, миалгия
<i>Почки и мочевыводящая система</i>	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*
<i>Лабораторные показатели</i>	Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы, снижение 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
	<i>Частота неизвестна</i>	Увеличение времени кровотечения, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
<i>Прочие</i>	<i>Часто</i>	Повышение температуры тела, местные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения)
	<i>Нечасто</i>	Озноб

*\*побочные эффекты, выявленные в ходе пострегистрационных исследований*

## **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги.

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Совместное применение препарата Сантаз с пробенецидом увеличивает период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и снижает почечный клиренс как пиперациллина, так и тазобактама, однако максимальные концентрации в плазме обоих препаратов 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 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 высоких доз 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.

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.

#### Совместное применение с аминогликозидами

Препарат не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами, в том числе с аминогликозидами.

#### **Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами**

Препарат Сантаз не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы» растворителей, поскольку нет данных о совместимости.

При применении препарата Сантаз совместно с другими антибиотиками препараты следует вводить отдельно.

С учетом химической нестабильности препарата Сантаз его не следует применять совместно с растворами, содержащими натрия гидрокарбонат.

Препарат Сантаз не следует 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 развиваться 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 восстановления СКФ. Согласно данному исследованию пиперациллин/тазобактам был причиной задержки восстановления функции почек у этих пациентов.

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. Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Данный препарат содержит 2,79 мЭкв. (64 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).

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.

По 4,5 г активных веществ во флакон прозрачного стекла (тип III) объемом 30 мл.

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

**При упаковке препарата в комплекте с растворителем (на предприятии ОАО «Фармасинтез», Россия):**

По 10 мл растворителя в ампулу полиэтиленовую.

По 1 флакону с препаратом и 2 ампулы с растворителем Натрия хлорид, раствор для инъекций, 0,9 %, производства ОАО «Фармасинтез», Россия (№ РУ ЛП-001960 от 27.12.2012 г.), вместе с инструкцией по применению в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечению срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Претензии потребителей направлять в адрес:**

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.

### **Производитель:**

Сандживани Парантерал Лимитед, Индия

R-40, ТТС, Рабале, Тан-Белапур, Нави Мумбаи 400 701

### **Упаковано:**

Сандживани Парантерал Лимитед, Индия

R-40, ТТС, Рабале, Тан-Белапур, Нави Мумбаи 400 701

или

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., Конаковский район, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1 б

### **При упаковке препарата в комплекте с растворителем:**

*Производитель препарата:*

Сандживани Парантерал Лимитед, Индия

R-40, ТТС, Рабале, Тан-Белапур, Нави Мумбаи 400 701

*Производитель растворителя/ Упаковано:*

ОАО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес: 644007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,

тел. +7 (3952) 55-03-55, факс +7 (3952) 55-03-25.

Генеральный директор

ООО «С.П.ИНКОМЕД»



Рай Панкадж Кумар