

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.08.2021 № 1768
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18732/01/01
UA/18732/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.04.2023 № 795

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

САГАРІС
(SAGARIS)

Склад:

діюча речовина: піперацилін, тазобактам;

1 флакон містить піперациліну натрію еквівалентно піперациліну 2 г, тазобактаму натрію еквівалентно тазобактаму 0,25 г (для дозування 2,25 г) або піперациліну натрію еквівалентно піперациліну 4 г, тазобактаму натрію еквівалентно тазобактаму 0,5 г (для дозування 4,5 г).

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами бета-лактамаз. Піперацилін та інгібітори бета-лактамаз. Код АТХ J01C R05.

Фармакологічні властивості.

Сагаріс – це комбінований препарат для внутрішньовенного введення, який містить піперацилін – напівсинтетичний антибіотик широкого спектра дії, і тазобактам – інгібітор бета-лактамаз.

Механізм дії

Піперацилін проявляє бактерицидну дію шляхом пригнічення синтезу клітинної стінки та перегородки бактерій. Піперацилін та інші бета-лактамі антибіотики блокують кінцеву стадію транспептидації біосинтезу пептидогліканів клітинної стінки у чутливих мікроорганізмах, шляхом взаємодії з пеніцилінозв'язуючими білками (ПЗБ) – бактеріальними ферментами, що опосередковують цю реакцію. В дослідженнях *in vitro* піперацилін проявляє активність щодо різноманітних грампозитивних та грамотришечних аеробних та анаеробних бактерій. Піперацилін виявляє знижену активність щодо бактерій, які продукують певні бета-лактамази, які хімічно інактивують піперацилін та інші бета-лактамі антибіотики. Тазобактам, який проявляє дуже незначну антибактеріальну активність через низьку спорідненість з ПЗБ, сприяє відновленню або підсиленню активності піперациліну по відношенню до багатьох резистентних мікроорганізмів.

Тазобактам є потужним інгібітором багатьох бета-лактамаз класу А (пеніциліназ, цефалоспориноз та бета-лактамаз широкого спектру). Він проявляє змінну активність щодо карбапенемаз класу А та бета-лактамаз класу D. Тазобактам неактивний проти більшості цефалоспориноз класу С та металобеталактамаз класу В.

Комбінація властивостей піперациліну та тазобактаму призводять до підвищеної ефективності щодо деяких мікроорганізмів, що продукують бета-лактамази, які при тестуванні їх в якості ферментних препаратів менше інгібувалися тазобактамом та іншими

інгібіторами:

- Тазобактам не індукує хромосоמו-опосередковану продукцію β-лактамаз в концентрації, яка досягається при використанні рекомендованих режимів дозування.
 - Піперацилін відносно нечутливий до дії деяких β-лактамаз.
- Як і інші β-лактамі антибіотики, піперацилін в комбінації з тазобактамом або без нього, проявляє часозалежну бактерицидну дію щодо чутливих мікроорганізмів.

Механізм резистентності

Три основних механізми резистентності до бета-лактамічних антибіотиків:

- Зміни цільових ПЗБ, що призводить до зниження спорідненості з антибіотиками
- Руйнування антибіотиків бактеріальними бета-лактамазами
- низька внутрішньоклітинна концентрація антибіотиків через зменшення захоплення або активного відтоку антибіотиків з клітин.

У грампозитивних бактерій основним механізмом резистентності до бета-лактамічних антибіотиків, включаючи піперацилін/тазобактам є зміни ПЗБ. Цей механізм відповідає за метицилінову резистентність у стафілококів, а також пеніцилінову резистентність у *Streptococcus pneumoniae* та стрептококів груп Viridans. Резистентність, спричинена зміною ПЗБ, також спостерігається у вимогливих до споживних середовищ грамнегативних видів, таких як *Haemophilus influenzae* та *Neisseria gonorrhoeae*. Комбінація піперацилін/тазобактам неефективна щодо штамів, у яких резистентність до бета-лактамічних антибіотиків опосередковується змінами ПЗБ. Як зазначено вище, деякі бета-лактамази не інгібуються тазобактамом.

Чутливість

Тестування чутливості слід проводити із застосуванням стандартизованих лабораторних методів, визначених Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST).

До них входять методи розведення (визначення мінімальної інгібуючої концентрації, МІК) та дискові дифузійні тести. На основі цих методів EUCAST визначив критерії інтерпретації чутливості деяких видів бактерій.

EUCAST також визначив клінічні граничні значення для піперациліну/тазобактаму щодо деяких організмів. Концентрацію тазобактаму, згідно з критеріями чутливості МІК EUCAST, зафіксовано на рівні 4 мг/л. Однак для визначення зон інгібування диски містять 30 мкг піперациліну та 6 мкг тазобактаму. В обґрунтуванні EUCAST щодо піперациліну/тазобактаму зазначено, що граничні значення для *Pseudomonas aeruginosa* становлять 4 г 4 рази на добу, тоді як граничні значення для інших організмів становлять 4 г 3 рази на добу.

Граничні значення EUCAST для піперациліну/тазобактаму наведені в таблиці нижче:

Критерії інтерпретації EUCAST для чутливості до піперациліну/тазобактаму

Збудник	Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) у мг/л піперациліну ^a		Зони інгібування для дифузійних тестів на диску ^b (діаметр в мм)	
	Ч	Р	Ч	Р
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8	> 16	≥ 20	< 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	> 16	≥ 19	< 19
Грампозитивні анаероби	≤ 8	> 16	-	-
Грамнегативні анаероби	≤ 8	> 16	-	-
Граничні значення незалежно від штаму	≤ 4	> 16	-	-

Джерела:

- Таблиця клінічних граничних значень EUCAST, версія 2.0, 1 січня 2012 р.
- Піперацилін/тазобактам: обґрунтування клінічних граничних значень EUCAST, версія 1.0, 22 листопада 2010 р.

Ч = чутливий. Р = резистентний.

а МІК визначається з використанням фіксованої концентрації тазобактаму 4 мг/л та різних концентрацій піперациліну.

б Критерії інтерпретації EUCAST засновані на тромбоцитах, що містять 30 мкг піперациліну та 6 мкг

Для видів без граничних значень піперациліну/тазобактаму, згідно з EUCAST може бути застосоване наступне:

- чутливість до стафілококів визначається на основі чутливості до цефокситину/оксациліну;
- для стрептококів груп А, В, С і G, а також *Streptococcus pneumoniae* чутливість визначається на основі чутливості до бензилпеніциліну;
- для інших стрептококів, ентерококів та бета-лактамаз-негативного *Haemophilus influenzae* чутливість визначається на основі чутливості до амоксициліну клавуланату;
- для *Acinetobacter* не існує граничних значень EUCAST.

В обґрунтуванні EUCAST щодо піперациліну/тазобактаму зазначено, що слід дотримуватися національних або міжнародних настанов щодо ендокардиту, спричиненого стрептококами з інших груп, крім А, В, С та G, а також *S. pneumoniae*.

Поширеність набутої резистентності окремих видів може варіюватися залежно від місцевості і часу. Тому необхідна локальна інформація про бактеріальну резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що корисність засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

Групи видів, залежно від чутливості до піперациліну/тазобактаму

В основному чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми	Анаеробні грампозитивні мікроорганізми
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , чутливий до метициліну ^f <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Coagulase negative</i> , чутливий до метициліну <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci</i> (група В)	<i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Аеробні грамнегативні мікроорганізми	Анаеробні грамнегативні мікроорганізми
<i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>	група <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

Види, для яких набула резистентність може стати проблемою

Аеробні грамнегативні мікроорганізми	Аеробні грампозитивні мікроорганізми
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^g <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.	<i>Enterococcus faecium</i> ^{g,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> група <i>Streptococcus viridans</i>

Мікроорганізми з природною резистентністю	
Аеробні грампозитивні мікроорганізми	Інші мікроорганізми
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Аеробні грамнегативні мікроорганізми	
<i>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}	
[§] Види з природною помірною чутливістю. ⁺ Види, в яких спостерігається високий рівень резистентності (понад 50 %). [‡] Усі метицилін-резистентні стафілококи є резистентними до піперациліну/тазобактаму.	

Фармакокінетика.

Сагаріс вводиться внутрішньовенно.

Піперацилін

Абсорбція

Пикові концентрації у сироватці крові досягаються одразу після внутрішньовенної інфузії. Після внутрішньовенного введення 2 г піперациліну, 250 мг тазобактаму (або 4 г піперациліну, 500 мг тазобактаму), максимальний рівень у сироватці крові становить 237 мкг/мл піперациліну, 23,4 мкг/мл тазобактаму (або 364 мкг/мл піперациліну, 34,4 мкг/мл тазобактаму). Середній період напіввиведення з сироватки крові у здорових осіб становить 0,6-1,2 години.

Розподіл

Зв'язування піперациліну з білками сироватки крові є незначним (16-21 %). Піперацилін рівномірно розподіляється в тканинах та рідинах організму і досягає високих концентрацій у жовчі (понад 400 мкг/мл). Як і при застосуванні інших препаратів пеніцилінової групи, якщо мозкові оболонки не запалені, лише невелика кількість піперациліну та тазобактаму потрапляє у цереброспінальну рідину.

Виведення

Як і інші пеніциліни, піперацилін виводиться переважно за допомогою клубочкової фільтрації та канальцевої секреції.

Близько 70 % піперациліну виводиться швидко та у незміненому вигляді із сечею, а 10-20 % із жовчю.

Однчасне застосування з тазобактамом не впливає на фармакокінетику піперациліну.

Тазобактам

Абсорбція

Пикові концентрації тазобактаму у сироватці крові досягаються одразу після внутрішньовенної інфузії. Середній період напіввиведення тазобактаму з сироватки крові після внутрішньовенного введення комбінації у здорових добровольців становить 0,7-1,2 години.

Розподіл

Зв'язування з білками сироватки крові тазобактаму є незначним (20-23 %). У тварин тазобактам рівномірно розподіляється в тканинах та рідинах організму.

Виведення

Тазобактам та його єдиний неактивний метаболіт виводяться переважно за допомогою клубочкової фільтрації та канальцевої секреції; 80 % введеної дози виводиться у незміненому вигляді, решта – у вигляді метаболіту. Коли тазобактам застосовується окремо, максимальні концентрації в сироватці крові досягаються одразу після внутрішньовенної інфузії. Середній період напіввиведення тазобактаму з сироватки крові після внутрішньовенного введення здоровим добровольцям становив 0,6-0,7 години. Більш короткий період напіввиведення тазобактаму, при його застосуванні окремо, порівняно із комбінованим застосуванням з піперациліном, ймовірно, зумовлений конкурентною взаємодією в тубулярній секреції.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції печінки

Виведення піперациліну і тазобактаму сповільнюється у разі порушення функції печінки. Однак коригувати дозу не потрібно.

Порушення функції нирок

Період напіввиведення піперациліну та тазобактаму збільшується зі зменшенням кліренсу креатиніну. При рівні кліренсу креатиніну нижче 20 мл/хв спостерігається збільшення періоду напіввиведення в 2 рази для піперациліну і в 4 рази для тазобактаму порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Тому слід коригувати дозу піперациліну та тазобактаму для значень кліренсу нижче 40 мл/хв.

Клінічні характеристики.

Показання.

Сагаріс показаний для лікування наступних системних або місцевих інфекцій, спричинених чутливими до препарату штамми мікроорганізмів:

Дорослі та діти віком від 12 років

- інфекції дихальних шляхів;
- інфекції нирок та сечовидільної системи;
- внутрішньочеревні інфекції, включаючи гепатобіліарні інфекції;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції у пацієнтів з ослабленим імунітетом та/або нейтропенією;
- сепсис, включаючи септицемію.

У тяжких ситуаціях терапію препаратом Сагаріс можна розпочати ще до проведення антибіотикограми.

За необхідності (загроза загальної бактеріальної інфекції, тяжкі інфекції, невідомі або менш чутливі збудники, пацієнти з ослабленою імунною системою, суперінфекціями) можлива комбінована терапія з іншими бактерицидними речовинами.

При лікуванні пацієнтів з нейтропенією Сагаріс рекомендується поєднувати з аміноглікозидами у звичайному дозуванні.

Діти (віком від 2 до 12 років)

Сагаріс показаний госпіталізованим дітям для лікування внутрішньочеревних інфекцій, включаючи гепатобіліарні інфекції.

Не досліджувалася ефективність та безпека застосування піперациліну/тазобактаму у дітей віком до 2 років при цих показаннях.

Слід дотримуватись офіційних рекомендацій щодо правильного застосування антибактеріальних препаратів для запобігання підвищення резистентності до антибіотиків.

Протипоказання.

Алергічні реакції на бета-лактамі антибіотики (включаючи пеніциліни та цефалоспорини) або інгібітори бета-лактамаз в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти

При одночасному застосуванні з високими дозами гепарину, пероральними антикоагулянтами та іншими препаратами, які можуть впливати на систему згортання крові та/або функцію тромбоцитів, слід регулярно проводити контроль коагуляційних проб.

Пробенецид

Одночасне застосування пробенециду та піперациліну/тазобактаму призводить до пролонгації періоду напіввиведення та зниженню ниркового кліренсу як піперациліну, так і тазобактаму. Однак це не впливає на максимальну концентрацію у плазмі крові жодної з цих речовин.

Ванкоміцин

У результаті досліджень виявилось збільшення частоти гострих уражень нирок у пацієнтів, які одночасно отримували піперацилін/тазобактам і ванкоміцин, порівняно з лікуванням лише ванкоміцином (див. розділ «Особливості застосування»). Згідно з деякими з цих

досліджень, взаємодія залежить від дозування ванкоміцину. Експерти рекомендують підтримувати ванкоміцин в сироватці крові на мінімальному рівні від 15 мг/л до 20 мг/л; це відповідає збільшенню концентрації порівняно з раніше опублікованими рекомендаціями щодо мінімального рівня препарату в сироватці крові 5-10 мг/л. Для досягнення цих мінімальних рівнів часто слід призначати вищі дози ванкоміцину, ніж рекомендовані виробником. Отже, підвищений ризик спричиненої ванкоміцином нефротоксичності, як повідомляється у цих рекомендаціях, може бути додатково збільшений через взаємодію з піперациліном/тазобактамом.

Фармакокінетичних взаємодій між піперациліном/тазобактамом та ванкоміцином не спостерігалось.

Аміноглікозиди

Інактивація тобраміцину та гентаміцину піперациліном спостерігалась у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.

При одночасному застосуванні піперациліну/тазобактаму та тобраміцину спостерігається зниження періоду напіввиведення, кліренсу та AUC тобраміцину. Це може бути пов'язано з інактивацією тобраміцину у присутності піперациліну/тазобактаму. Тобраміцин утворює мікробіологічно неактивний комплекс з пеніциліном. Токсичність цього комплексу невідома.

Міорелаксанти недеполяризуючого типу

Одночасне застосування піперациліну/тазобактаму та векуронію призводить до пролонгації нервово-м'язової блокади. Через подібний механізм дії ця взаємодія стосується усіх міорелаксантів недеполяризуючого типу.

Метотрексат

Піперацилін може зменшити виведення метотрексату. У пацієнтів, які приймають метотрексат, потрібно контролювати його рівень у сироватці крові для попередження токсичного ефекту.

Особливості застосування.

Перед початком лікування Сагарісом необхідно детально розпитати хворого про наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів та інших алергенів. Повідомлялося про випадки виникнення тяжких, іноді з летальними наслідками реакцій гіперчутливості (анафілактичні/анафілактоїдні реакції (включно з шоком)) у хворих, які отримували лікування пеніцилінами. Ці реакції більш імовірні у пацієнтів з гіперчутливістю до декількох алергенів в анамнезі. Тяжкі реакції гіперчутливості вимагають припинення застосування антибіотика і можуть потребувати призначення адреналіну або проведення інших невідкладних заходів.

Бета-лактамні антибіотики, включаючи піперацилін/тазобактам, можуть призводити до виникнення тяжких побічних реакцій з боку шкіри, таких як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), мультиформна еритема і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) (див. розділ «Побічні реакції»). При появі у пацієнта таких реакцій слід припинити застосування препарату Сагаріс та розглянути альтернативну терапію.

Систематичне обстеження функцій органів, включаючи нирки та печінку, слід проводити протягом більш тривалого періоду лікування.

Оскільки під час пролонгованої терапії можуть розвинутися лейкопенія та нейтропенія, слід проводити періодичний моніторинг показників крові.

У деяких пацієнтів, які приймали бета-лактамні антибіотики, спостерігалися кровотечі. Інколи ці реакції були пов'язані з порушеннями коагуляції, а саме: часу згортання крові, агрегації тромбоцитів та протромбінового часу. Найчастіше подібні порушення спостерігалися у пацієнтів з нирковою недостатністю. У випадку виявлення кровотечі введення антибіотиків слід припинити та призначити відповідне лікування.

Як і у випадку прийому інших препаратів із групи пеніцилінів, особливо при призначенні високих доз або у пацієнтів із порушеннями функції нирок, можлива поява неврологічних ускладнень у вигляді судом (нападів) (див. розділ «Передозування»).

Як і у випадку введення інших антибіотиків, застосування цього препарату може призвести

до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів (включаючи грибків). Під час лікування за пацієнтами слід проводити ретельне спостереження. При появі ознак суперінфекції слід вжити відповідних заходів.

Даний лікарський засіб містить натрій (54 мг натрію на 1 г піперациліну), що може збільшити загальне споживання натрію пацієнтом. Це слід враховувати, якщо хворі перебувають на дієті з обмеженням споживання солі. У пацієнтів з низьким рівнем калію в організмі потрібно періодично контролювати електролітний баланс, а також слід враховувати можливість гіпокаліємії у пацієнтів з низькими запасами калію, які отримують цитотоксичне лікування або отримують діуретики або інші препарати, що знижують рівень калію.

Як і при застосуванні інших напівсинтетичних пеніцилінів, при застосуванні Сагарісу у пацієнтів із муковісцедозом може спостерігатися підвищена частота виникнення гарячки та висипань.

Спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт може проявлятися тяжкою і стійкою діареєю, іноді небезпечною для життя хворого. Отже, у цих випадках застосування Сагарісу слід негайно припинити та розпочати відповідну терапію (наприклад, пероральний тейкопланін або ванкоміцин). Антиперистальтичні засоби протипоказані. Симптоми псевдомембранозного коліту можуть виникати під час антибактеріальної терапії або після її проведення.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Повідомлялося про випадки ГЛГ у пацієнтів, які отримували піперацилін/тазобактам (piperacillin/tazobactam), піперацилін, часто після лікування, що тривало більше ніж 10 днів. ГЛГ – це небезпечний для життя синдром патологічної імунної активації, що характеризується клінічними ознаками та симптомами надмірного системного запалення (наприклад, лихоманка, гепатоспленомегалія, гіпертригліцеридемія, гіпофібриногенемія, високий рівень феритину в сироватці крові, цитопенія та гемофагоцитоз). Пацієнтів, у яких розвиваються ранні прояви патологічної імунної активації, слід негайно обстежити. Якщо діагноз ГЛГ встановлено, лікування піперациліном/тазобактамом (piperacillin/tazobactam), піперациліном слід припинити.

Порушення функції нирок

З огляду на потенційну нефротоксичність, Сагаріс слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок або хворим, які перебувають на гемодіалізі (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам з нирковою недостатністю або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, внутрішньовенне введення слід адаптувати до відповідного ступеня порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування»).

У клінічному дослідженні застосування піперациліну/тазобактаму (порівняно з іншими антибіотиками) асоціювалось із затримкою поліпшення стану нирок (поліпшення ШКФ) у тяжко хворих пацієнтів. Це свідчить про ниркову токсичність піперациліну/тазобактаму. Ця затримка була оборотною після припинення застосування піперациліну/тазобактаму.

Одочасний прийом піперациліну/тазобактаму та ванкоміцину може бути пов'язаний із збільшенням частоти виникнення гострої ниркової недостатності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на результати лабораторних та інших діагностичних досліджень

Введення препарату Сагаріс може призвести до псевдопозитивної реакції на глюкозу у сечі при використанні реакції з солями міді, що характерно і для інших пеніцилінів. Рекомендується використовувати методи визначення глюкози, які базуються на ферментативному окисленні глюкози.

Були повідомлення про позитивні результати тесту ІФА (імуноферментний аналіз) на *Platelia Aspergillus* (при використанні тестової системи Bio-Rad Laboratories) у пацієнтів, яким робили ін'єкції піперациліну/тазобактаму, та у яких згодом не виявляли аспергільозу. Також повідомляли про перехресні реакції з неаспергільозними полісахаридами та поліфуранозами при використанні тестової системи Bio-Rad Laboratories. Тому позитивні реакції аналізів пацієнтів, яким вводять препарат Сагаріс, потрібно трактувати обережно та підтверджувати іншими діагностичними методами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Недостатньо даних про застосування у вагітних жінок: наразі немає належних та добре контрольованих досліджень комбінації піперацилін/тазобактам чи піперациліну або тазобактаму окремо. Піперацилін та тазобактам проникають через плаценту.

Дослідження на тваринах не продемонстрували тератогенності при внутрішньовенному введенні комбінації піперацилін/тазобактам. У дослідженнях на щурах внутрішньовенне або внутрішньочеревне введення доз, токсичних для матері, продемонструвало наявність токсичного впливу на плід.

Сагаріс не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є абсолютно необхідним.

Період годування груддю

Піперацилін у незначних концентраціях проникає у грудне молоко, концентрація тазобактаму в грудному молоці не досліджувалася. Під час застосування Сагарісу не слід годувати груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Жодних досліджень впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводили. Однак можуть виникнути побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»), які можуть мати вплив.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і підлітки віком від 12 років

Звичайна доза препарату Сагаріс становить 2,25-4,5 г 3 рази на добу.

Загальна добова доза препарату Сагаріс залежить від тяжкості та локалізації інфекції і може коливатися від 2,25 г до 4,5 г 3-4 рази на добу.

Рекомендована добова доза зазвичай становить від 100 до 200 мг піперациліну на кг маси тіла.

Діти і підлітки (віком від 2 до 12 років)

Оскільки досвід застосування піперациліну/тазобактаму обмежений, препарат не слід застосовувати дітям віком до 2 років.

Госпіталізовані діти з внутрішньочеревною інфекцією:

Для дітей віком від 2 до 12 років з масою тіла до 40 кг та нормальною функцією нирок рекомендована доза становить 112,5 мг/кг (100 мг піперациліну, 12,5 мг тазобактаму) кожні 8 годин.

Дітям із масою тіла понад 40 кг із нормальною функцією нирок слід дотримуватися рекомендацій для дорослих, тобто 4,5 г (4 г піперациліну, 0,5 г тазобактаму) кожні 8 годин.

Тривалість лікування

Залежить від тяжкості інфекції та результатів клінічного та бактеріологічного обстеження. Рекомендована тривалість лікування – від 5 до 14 днів.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки період напіввиведення піперациліну та тазобактаму подовжується. Однак коригування дози у цій групі пацієнтів не потрібне.

Пацієнти з порушенням функції нирок

З огляду на потенційну нефротоксичність, піперацилін/тазобактам слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок або хворим на гемодіалізі (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів з нирковою недостатністю внутрішньовенні дози слід коригувати залежно від ступеня порушення функції нирок. Рекомендовані добові дози наведені нижче:

ШКФ (мл/хв)	Креатинін в плазмі (мг/дл)	Сагаріс (г)	Інтервал дозування (год)	Добова доза Сагарісу (г)
> 40	< 2	коригування дози не потрібне		
40-20	2-3,2	4,5	8	13,5

19-2	3,3-10	4,5	12	9,0
Пацієнти на діалізі*			12	9,0

* Максимальна добова доза для пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі, становить 8 г піперациліну та 1 г тазобактаму. Оскільки гемодіаліз за 4 години виводить приблизно 31 % піперациліну та 39 % тазобактаму, після кожного періоду діалізу слід вводити додаткову дозу 2 г піперациліну/250 мг тазобактаму.

Примітка: У результаті перитонеального діалізу виводилося від 5 % піперациліну та 12 % тазобактаму. Додаткова доза, як при гемодіалізі, не потрібна.

Діти віком від 2 до 12 років: Фармакокінетика піперациліну/тазобактаму не вивчалась у дітей з нирковою недостатністю. Наступне коригування дози рекомендується для пацієнтів віком від 2 до 12 років із порушенням функції нирок:

<i>Кліренс креатиніну</i>	<i>Рекомендована доза препарату Сагаріс</i>
> 50 мл/хв	112,5 мг/кг кожні 8 год
< 50 мл/хв	78,75 мг/кг кожні 8 год

Ця модифікація дозування є приблизною, тому слід ретельно спостерігати за реакціями на препарат у кожного пацієнта. Дозування та інтервал дозування слід відповідно корегувати.

Інструкція з приготування розчину

Сагаріс застосовують парентерально. Його слід вводити у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії (протягом 30 хвилин).

Вміст одного флакона препарату Сагаріс слід розвести з одним із розчинників, як зазначено в таблиці нижче. Флакон потрібно прокручувати круговими рухами, до повного розчинення порошка.

Сагаріс	Вміст одного флакона препарату Сагаріс	Вода для ін'єкцій*, фізіологічний розчин 0,9 %
Сагаріс	2,25 г	Від 10 мл до 50 мл
Сагаріс	4,5 г	Від 20 мл до 50 мл
* Максимальний рекомендований об'єм води для ін'єкцій – 50 мл на дозу.		

Відновлений розчин Сагарісу слід витягти з флакона за допомогою шприца. Якщо відновлення розчину проведене відповідно до рекомендацій, вилучення вмісту флакона за допомогою шприца забезпечить доступність заявленої кількості препарату Сагаріс. Відновлені розчини можуть бути додатково розведені до необхідного об'єму з одним з наступних сумісних розчинників:

- вода для ін'єкцій*,
- розчин глюкози 5 %,
- фізіологічний розчин 0,9 %,
- декстран 6 % у фізіологічному розчині 0,9 %,
- глюкоза 5 % у фізіологічному розчині 0,9 %,
- лідокаїн 0,5 % у воді для ін'єкцій.
- бактеріостатичні розчини суміші солі/парабенів, бактеріостатичні розчини суміші води/парабенів.
- бактеріостатичні розчини суміші солі/бензилового спирту, бактеріостатичні розчини суміші води/бензилового спирту.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Повідомлялося про передозування препарату. Більшість таких випадків, включаючи нудоту,

блювання та діарею, спостерігалися при введенні звичайних рекомендованих доз.

Симптоми. Судоми, гіперергічні реакції, сильна діарея. При дуже високих дозах – особливо при супутній нирковій недостатності – можуть виникати судоми або збудження центральної нервової системи.

Лікування.

Специфічний антидот невідомий. Лікування – підтримуюче та симптоматичне, залежно від клінічного стану пацієнта. У випадку невідкладної допомоги необхідні заходи інтенсивної терапії.

Надмірну концентрацію піперациліну або тазобактаму в сироватці крові можна зменшити за допомогою діалізу. У випадку моторного збудження або судом можна призначити протисудомні препарати (наприклад діазепам або барбітурати). У випадку тяжких гіперергічних (анафілактичних) реакцій потрібно розпочати відповідне лікування.

Побічні реакції.

Нижче зазначено розподілені за органами та системами і частотою виникнення побічні реакції:

дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; рідко: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$; частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Інфекції та паразитарні захворювання

Часто: вагінальна інфекція, кандидоз.

Рідко: псевдомембранозний коліт.

Також спостерігався риніт.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Часто: тромбоцитопенія, анемія, позитивний прямий тест Кумбса, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу.

Нечасто: лейкопенія, подовження протромбінового часу.

Рідко: агранулоцитоз.

Частота невідома: нейтропенія, панцитопенія, тромбоцитоз, подовження часу кровотечі, гемолітична анемія, еозинофілія.

Як і у випадку з іншими β -лактамними антибіотиками, оборотна лейкопенія (нейтропенія) частіше виникає у пацієнтів, які отримують терапію протягом тривалого часу та у високих дозах або у комбінації з препаратами, що викликають ці реакції.

Порушення з боку імунної системи

Частота невідома: анафілактоїдна реакція, анафілактична реакція, анафілактоїдний шок, анафілактичний шок, гіперчутливість.

Порушення з боку харчування та обміну речовин

Часто: гіпоальбумінемія, гіпопротеїнемія.

Нечасто: гіпокаліємія, гіпоглікемія.

Порушення з боку психіки

Часто: збудження, сплутаність свідомості, тривожність, депресія, галюцинації, безсоння.

Частота невідома: марення.

Порушення з боку нервової системи

Часто: запаморочення, головний біль

Нечасто: судоми.

Порушення з боку серця

Часто: тахікардія, брадикардія, аритмія, інфаркт міокарда.

Порушення з боку судинної системи

Часто: артеріальна гіпертензія.

Нечасто: артеріальна гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт, відчуття жару.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння

Часто: кашель.

Рідко: носові кровотечі.

Частота невідома: еозинофільна пневмонія.

Також спостерігались задишка, фарингіт та бронхоспазм.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея (11,3 %).

Часто: біль у животі, нудота, блювання, запор, диспепсія.

Рідко: стоматит.

Порушення з боку печінки

Часто: підвищення рівнів АЛТ та АСТ, підвищення рівня лужної фосфатази крові.

Нечасто: підвищення рівня білірубину крові.

Частота невідома: гепатит, жовтяниця, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ).

Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини

Часто: висипання, свербіж.

Нечасто: кропив'янка, мультиформна еритема, макуло-папульозний висип.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз.

Частота невідома: тяжкі шкірні реакції на лікарський засіб, такі як синдром Стівенса-Джонсона, бульозний дерматит, реакція на лікарський засіб з еозинофілією і системними проявами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), ексfolіативний дерматит, пурпура.

Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини

Нечасто: міалгія, артралгія.

Також спостерігалась міастенія.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів

Часто: затримка сечі, дизурія, олігурія, гематурія, нетримання сечі, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини крові.

Частота невідома: тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність.

Також спостерігалась протеїнурія.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату

Часто: біль у грудній клітці, набряки, нездужання, пітливість, спрага, світлобоязнь, лихоманка, реакція в місці ін'єкції.

Нечасто: озноб.

Також спостерігались біль і запалення в місці ін'єкції, якщо розчин не був приготованим згідно з рекомендаціями, та відчуття жару.

При комбінації піперацилін/газобактам з аміноглікозидами, частіше спостерігаються висип та діарея.

У пацієнтів із муковісцидозом терапія піперациліном асоціюється із збільшенням частоти виникнення лихоманки та висипу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Після розчинення лікарський засіб придатний для застосування протягом 24 годин при зберіганні при кімнатній температурі (20-25 °С) та протягом 48 годин при зберіганні у холодильнику (2-8 °С).

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Через хімічну нестабільність препарат Сагаріс не слід вводити одночасно з розчинами гідрокарбонату натрію.

Не можна змішувати препарат Сагаріс з іншими лікарськими засобами в одному шприці або інфузійному флаконі, окрім як із зазначеними у розділі «Спосіб застосування та дози».

При застосуванні препарату Сагаріс у комбінації з іншими антибіотиками (наприклад, аміноглікозидами), препарати слід завжди вводити пацієнту окремо.

Змішування піперациліну/тазобактаму з аміноглікозидами *in vitro* може призвести до значної інактивації аміноглікозиду.

Препарат Сагаріс не слід додавати до препаратів крові або білкових гідролізатів.

Розчин Рінгера з лактатом не сумісний з препаратом Сагаріс.

Упаковка.

Для дозування 2,25 г. По 30 мл у флаконі для ін'єкцій. По 1 флакону в пачці.

Для дозування 4,5 г. По 50 мл у флаконі для ін'єкцій. По 50 мл у флаконі для інфузій. По 100 мл у флаконі для інфузій. По 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Sandoz Industrial Products, S.A., Spain / Сандоз Індастріал Продактс, С.А., Іспанія (виробництво інтермедіату (стерильного піперациліну натрію/тазобактаму натрію (8:1)). SHANDONG ANXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD, China / ШАНДОНГ АНКСІН ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД, Китай (виробництво інтермедіату (стерильного піперациліну натрію/тазобактаму натрію (8:1))).

Sandoz GmдH – Betriebsstätte / Manufacturing Site Anti Infectives & Chemical Operations FDF Kundl (AICO FDF Kundl), Austria / Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця / Виробнича дільниця виробництва антиінфекційних препаратів та хімічні операції виробництва готових лікарських форм в м. Кундль, Австрія (виробництво готового продукту, включаючи асептичне наповнення, пакування, контроль якості, випуск серії).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Poligon Industrial Mas Puigvert, Sector 18 - 20 E-08389 Palafolls, Barcelona, Spain / Полігон Індастріал Мас Пуігверт, Сектор 18 - 20 Е-08389 Палафоллс, Барселона, Іспанія.

No. 849 Dongja Town, Licheng District, China: 250 105 Jinan, Shandong Province / № 849 м. Донгья Ліченг Дістрікт, Китай: 250 105 Цзинань, Шаньдунг Провінс.

Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria / Біокемістрассе 10 6250 Кундль, Австрія.

Заявник. «НОРД ФАРМ» ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ, Польща / «NORD FARM» SPOLKA Z OGRANICZONA ODPOWIEDZIALNOSCIA, Poland.

Місцезнаходження заявника. 02-672, м. Варшава, вул. Доманевська 37, приміщення № 2.43, Польща / ul. Domaniewska 37, lok. 2.43, 02-672 Warsaw, Poland.

Дата останнього перегляду.

м. Київ 13.01.2023