

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азактам 1 g прах за инжекционен разтвор  
Azactam 1 g powder for solution for injection

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4668, 10.04.09
Подбрано	33 / 113 . 09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

АЗАКТАМ (азтреонам за инжекционен разтвор) във флакони съдържа 1 g азтреонам (aztreonam).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

АЗАКТАМ (азтреонам за инжекционен разтвор) е бяла до светлокремава, свободно насипна, стерилна, апирогенна прахообразна смес от азтреонам и L-аргинин, която след приготвяне е предназначена за интавенозно или интрамускулно приложение. АЗАКТАМ не съдържа натрий и съдържа приблизително 780 mg L-аргинин за 1 g азтреонам. рН на АЗАКТАМ разтвора варира между 4,5 и 7,5 в зависимост от вида и количеството на използвания разредител.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

АЗАКТАМ е показан за лечение на изброените по-долу инфекции, причинени от чувствителни Грам-отрицателни микроорганизми.

Преди започване на лечение с АЗАКТАМ трябва да се вземат подходящи проби за изолиране на организмите причинители и за определяне на чувствителността към азтреонам.

Може да се започне емпирично лечение преди резултатите от тестовете за чувствителност да са налични.

В случай на инфекции, за които се подозират или са изолирани Грам-положителни или анаеробни патогени, АЗАКТАМ трябва да се прилага в комбинация с друг антибиотик с цел обхващане на микробния спектър (вж. Съпътстващо лечение).

**Инфекции на отделителната система** (усложнени и неусложнени), включително пиелонефрит и цистит (първичен или повтарящ се) и асимптомна бактериурия.



**Инфекции на долните дихателни пътища**, включително пневмония и бронхит. При лечение на остра пулмонарна екзацербация при пациенти с кистозна фиброза, обикновено се наблюдава клинично подобрене.

#### **Бактериемия/Септицемия**

Менингит, причинен от *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitides*.

#### **Инфекции на костите и ставите**

**Инфекции на кожата и подкожните (меките) тъкани**, включително тези, свързани с пост-оперативни рани, улцерации и изгаряния.

**Интра-абдоминални инфекции**, включително перитонит.

**Гинекологични инфекции**, включително тазова възпалителна болест, ендометрит и тазов целулит.

**Гонорея** (остра неусложнена уро-генитална или ано-ректална инфекция, причинена от бета-лактамаза продуциращи или непродуциращи щамове на *N. gonorrhoeae*).

АЗАКТАМ (азтреонам) се прилага като допълнително лечение в хирургията за повлияване на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, включително абсцеси, инфекции вследствие перфорация на вътрешни кухи органи, инфекции на кожата и серозните повърхности. АЗАКТАМ е ефективен срещу най-често срещаните Грам-отрицателни аеробни патогени, срещани в общата хирургия.

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

АЗАКТАМ може да се прилага под формата на интравенозна или интрамускулна инжекция. Дозата и начина на приложение трябва да се определят в зависимост от чувствителността на причинителя, тежестта и локализацията на инфекцията, както и състоянието на пациента.

**Препоръчителна дозировка:**

#### **ДОЗИРОВКА ПРИ ВЪЗРАСТНИ**

<b>Вид инфекция</b>	<b>Доза*</b>	<b>честота на прилагане (часове)</b>
Инфекции на пикочната система	500 mg или 1 g	8 или 12
Средно тежки системни инфекции	1 g или 2 g	8 или 12
Тежки системни или	2 g	6 или 8



животозастрашаващи инфекции		
--------------------------------	--	--

\*Максималната препоръчителна доза е 8 g дневно.

Единична доза от 1 g АЗАКТАМ, приложена интрамускулно, е ефективна при лечение на остра неусложнена гонорея.

Интравенозен път на приложение се препоръчва при пациенти, при които е необходимо прилагането на единична доза, по-висока от 1 g, или такива с бактериална септицемия, локализиран паренхимен абсцес (например, интра-абдоминален абсцес), перитонит или друга тежка системна или животозастрашаваща инфекция. Поради тежкия характер на инфекциите, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*, се препоръчва доза от 2 g на всеки 6 или 8 часа, поне в началото на лечението, в случай на системна инфекция, причинена от този микроорганизъм.

### **Бъбречно нарушение**

Продължително задържащи се серумни нива на азтреонам може да се наблюдават при пациенти с преходна или персистираща бъбречна недостатъчност. Ето защо, след прилагане на началната обичайна доза, дозата АЗАКТАМ трябва да се намали наполовина при пациенти с креатининов клирънс между 10 и 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Когато е налична само концентрацията на серумен креатинин, за изчисляване на креатининовия клирънс (Cl<sub>cr</sub>) може да се използва следната формула (базирана на пол, тегло и възраст на пациента). Серумният креатинин трябва да представлява равновесно състояние на бъбречната функция.

$$\text{Мъж: Cl}_{cr} = \frac{\text{тегло (kg)} \times (140 - \text{възраст})}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dL)}}$$

Жена: 0,85 x стойността, получена чрез горната формула

При пациенти с тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс под 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), както и при такива на хемодиализа, при започване на лечението трябва да се дава обичайната доза. Поддържащата доза трябва да бъде една четвърт от обичайната начална доза, прилагана през обичайните фиксирани интервали от 6, 8 или 12 часа.

При тежки или животозастрашаващи инфекции, в допълнение към поддържащата доза, след всяка хемодиализна процедура трябва да се прилага една осма от началната доза.

### **Педиатрия**

Обичайната доза при пациенти на възраст над 1 седмица е 30 mg/kg на всеки 6 или 8 часа.

При тежки инфекции при пациенти на възраст 2 или повече години се препоръчва доза от 30 mg/kg на всеки 6 или 8 часа. Препоръчаната доза за лечение на инфекции, причинени от *P. aeruginosa*, е 30 mg/kg на всеки 6 или 8 часа, при всички пациенти. По-висока доза (50 mg/kg на всеки 6 или 8 часа) може да бъде необходима само при деца с кистозна фиброза (вж. т. 5.2 Фармакокинетични свойства, Фармакокинетика при деца).



Максималната дневна доза в педиатрията не трябва да превишава максималната препоръчвана доза при възрастните.

При деца АЗАКТАМ се прилага само интравенозно, тъй като няма достатъчно опит с интрамускулното приложение в детска възраст.

### **Пациенти в старческа възраст**

Състоянието на бъбреците е основният фактор, определящ дозата при пациентите в старческа възраст; тези пациенти обикновено имат понижена бъбречна функция. Серумният креатинин може да не определя точно състоянието на бъбреците.

Ето защо, както при всички антибиотици, отделящи се през бъбреците, е необходима оценка на креатининовия клирънс и съответна промяна на дозата, в случай на нужда.

### **Съпътстващо лечение**

При тежко болни пациенти, при които съществува риск от инфекция с грам-положителни аеробни патогени, се препоръчва съпътстващо първоначално лечение с други антимикуробни агенти и АЗАКТАМ, преди да са известни организмите причинители. Ако анаеробни организми също са подозирани като етиологични агенти, лечението трябва да бъде започнато с прилагане на анти-анаеробен агент заедно с АЗАКТАМ. Някои антибиотици (напр. цефокситин, имипенем) могат да индуцират високи нива на беталактамаза *in vitro* при някои грам-отрицателни аероби като видовете *Enterobacter* и *Pseudomonas*, което води до антагонизъм към много бета-лактамни антибиотици, включително азтреонам.

Тези *in vitro* данни показват, че такива антибиотици, индуциращи беталактамаза, не трябва да се прилагат заедно с азтреонам. След изследвания за идентификация и чувствителност на организмите причинители, трябва да се продължи с подходящото антибиотично лечение.

Някои пациенти със сериозни инфекции, дължащи се на *Pseudomonas*, могат да се повлияят от съпътстващо приложение на АЗАКТАМ и аминогликозид поради синергичното действие. Тези агенти са също синергични *in vitro* срещу много щамове на *Enterobacteriaceae* и други грам-отрицателни аеробни бацили. Обаче, тази подобрена активност не е предсказуема.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

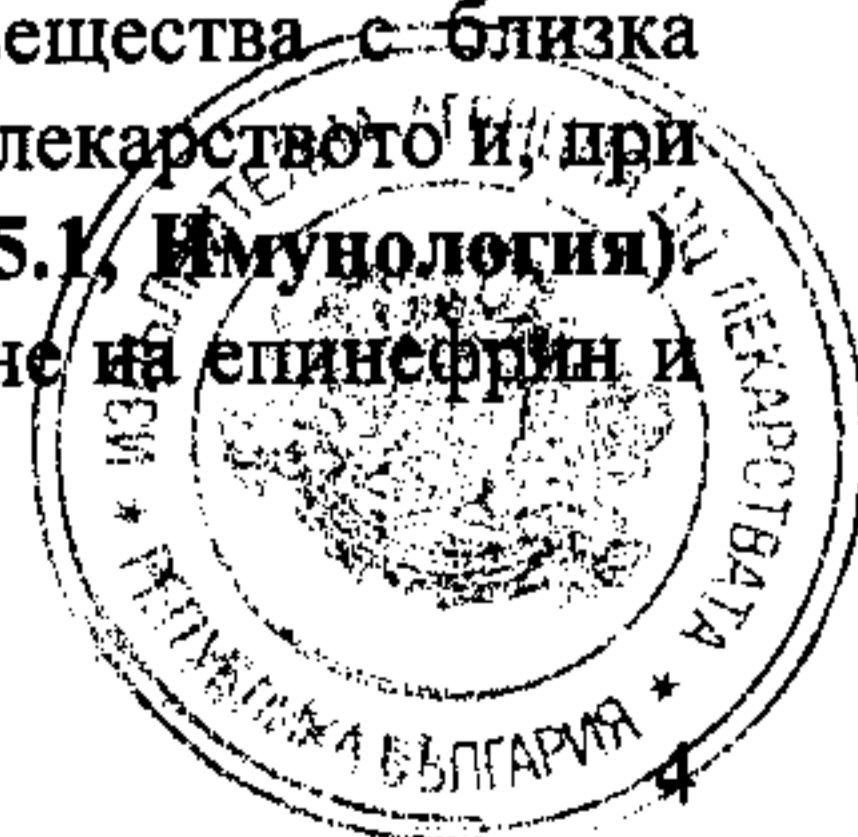
### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Азтреонам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към бета-лактами (напр. пеницилини, цефалоспорини и/или карбапенеми).

Трябва да се проучи внимателно, дали пациентът има анамнеза за реакции на свръхчувствителност към някакви алергени.

Антибиотиците, както другите лекарства, трябва да се прилагат с повишено внимание при всички пациенти с анамнеза за алергична реакция спрямо вещества с близка структура. При поява на алергична реакция е необходимо спиране на лекарството и, при необходимост, назначаване на поддържащо лечение. (Вижте точка 5.1, Имунология)

Тежките реакции на свръхчувствителност може да изискват прилагане на епинефрин и други спешни мерки.





Диария, свързана с *Clostridium difficile* (CDAD), е докладвана при употребата на почти всички антибактериални средства, включително и АЗАКТАМ, и може да варира по сериозност от лека диария до фатален колит. CDAD трябва да се обсъди при всички пациенти, които развиват диария вследствие на употреба на антибиотици. Необходимо е внимателното снемане на анамнеза, тъй като е докладвана поява на CDAD повече от два месеца след приложението на антибактериални средства. Ако CDAD се подозира или се потвърди, може да се наложи прекратяването на същевременна употреба на антибиотици, които не са насочени срещу *C. difficile*.

При пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция е необходимо стриктно проследяване по време на лечението с АЗАКТАМ.

Употребата на антибиотици може да доведе до прекомерното развитие на нечувствителни микроорганизми, включително Грам-положителни микроорганизми и гъбички. При появата на суперинфекция по време на лечението е необходимо вземане на съответни мерки.

#### ***Предупреждения и предпазни мерки, специфични за продукта***

Ако аминокликозид се използва заедно с азтреонам, особено ако се прилага аминокликозид във високи дози или ако лечението е продължително, трябва да се наблюдава бъбречната функция заради потенциалната нефротоксичност и ототоксичност на аминокликозидните антибиотици.

#### ***Приложение в педиатрията***

Данните относно безопасността и ефективността при новородени на възраст под 1 седмица са ограничени; употребата при тази група изисква внимателна преценка. (вж. т. 4.2, *Педиатрия*).

АЗАКТАМ съдържа аргинин. Проучванията при новородени с ниско телесно тегло показват, че приема на аргинин в състава на АЗАКТАМ може да доведе до повишаване на серумния аргинин, инсулин и индиректен билирубин. Последствията от експозицията на тази аминокиселина по време на лечение на новородени не са напълно изяснени.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### ***Ефекти от други лекарства върху АЗАКТАМ***

Едновременното прилагане на пробенецид или фуросемид и АЗАКТАМ води до клинично незначимо повишаване на серумните нива на азтреонам.

##### ***Други взаимодействия***

Фармакокинетичните проучвания върху единични дози не са показали никакви значими взаимодействия между азтреонам и гентамицин, нафцилин натрий, цефрадин, клиндамицин или метронидазол. Не са съобщени дисулфирам-подобни реакции при прием на алкохол. Това не е необичайно, тъй като азтреонам не съдържа метилтетразолова странична верига.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Азтреонам преминава плацентата и навлиза в циркулацията на плода



Проучванията при бременни плъхове и зайци, при дневни дози до съответно 15 и 5 пъти над максималните препоръчвани дози при човека, не са показали данни за ембрио- или фетотоксичност или тератогенност. При плъхове, на които са прилагани дози азтреонам, 15 пъти по-високи от максимално препоръчаните при човека, по време на бременността и кърменето, не са наблюдавани промени, свързани с приема на лекарството в наблюдаваните параметри както на майката, така и на плода и новороденото.

Не са провеждани подходящи и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията относно репродуктивната функция при животните не винаги отговарят на тези при човека, азтреонам трябва да се прилага по време на бременност, само при строги показания (необходимост).

Азтреонам се отделя в кърмата в концентрации, по-малки от 1% от тези, получени при едновременното определяне в серума на майката. Трябва да се обсъди временно прекъсване на кърменето по време на лечението с АЗАКТАМ.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу включва всички нежелани лекарствени реакции, както са описани към момента в CCDS. Списъкът е представен по системо-органи класове, MedDRA терминология и честота, като са използвани следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни). Таблицата е съставена според препоръките на CIOMS работна група III и V и Указанията на Европейската комисия за Кратката характеристика на продукта.

### НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, ДОКЛАДВАНИ ПО ВРЕМЕ НА КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ И ПОСТМАРКЕТИНГОВ ОПИТ

Системо-органи класове	Честота	MedDRA термин
<i>Инфекции и инфестации</i>	Редки	Вагинит, вагинална кандидоза
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Редки	Панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, левкоцитоза, неутропения, анемия, еозинофилия, удължено протромбиново време, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, положителни резултати от тест на Coombs
<i>Нарушения на имунната система</i>	Неизвестна	Анафилактична реакция
<i>Психични нарушения</i>	Редки	Състояние на объркване, безсъние
<i>Нарушения на нервната система</i>	Редки	Конвулсии, парестезия, замаяност, главоболие
	Неизвестна	Дисгеузия
<i>Нарушения на очите</i>	Редки	Диплопия
<i>Нарушения на ухото и</i>	Редки	Вертиго, тинитус



<i>лабиринта</i>		
<i>Съдови нарушения</i>	Редки	Хипотония, кръвоизлив
	Неизвестна	Флебит, тромбофлебит, топли вълни
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Редки	Хрипове, диспнея, кихане, назална конгестия
	Неизвестна	Бронхоспазъм
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Редки	Стомашно-чревен кръвоизлив, псевдомембранозен колит, лош дъх
	Неизвестна	Коремни болки, улцерации в устата, гадене, повръщане, диария
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Редки	Хепатит, жълтеница
	Неизвестна	Повишена трансаминаза, повишена алкална фосфатаза в кръвта
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Неизвестна	Токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, хиперхидроза, петехия, пурпура, уртикария, обрив, пруритус
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Нечести	Повишен креатинин в кръвта
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Редки	Миалгия
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Редки	Напрежение в гърдите
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Редки	Болка в гърдите, пирексия, астения, неразположение
	Неизвестна	Дискомфорт в областта на инжектирането
<i>Изследвания</i>	Редки	Промяна в електрокардиограмата

В клиничните проучвания, нежелените лекарствени реакции не са чести, като при 2% от пациентите е наблюдавано прекъсване на лечението. Нежеланите лекарствени реакции, считани за свързани с лечението или такива с несигурна връзка с лечението с АЗАКТАМ са:

<i>Свърхчувствителност:</i>	Анафилаксия, ангиоедем, бронхоспазъм.
<i>Дерматологични:</i>	Обрив, сърбеж, петехия, пурпура, диафореза, топли вълни, уртикария, еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза и ексфолиативен дерматит.
<i>Хематологични:</i>	Рядко са докладвани еозинофилия, повишено протромбиново и парциално тромбoplastиново време, тромбоцитоза, тромбоцитопения, левкоцитоза, неутропения, анемия, панцитопения, кървене и положителен резултат от теста на Coombs.



<i>Хепатобилиарни:</i>	Повишени нива на чернодробните трансаминази и алкалната фосфатаза, обикновено обратими по време на лечението и без явни признаци или симптоми на хепатобилиарна дисфункция. Рядко са докладвани клинично диагностицирани жълтеница или хепатит.
<i>Стомашно-чревни:</i>	Диария, гадене и/или повръщане, коремни спазми, язви в устата и промени във вкуса. Наблюдавани са редки случаи на <i>C. difficile</i> -свързана диария, включително псевдомембранозен колит или стомашно-чревно кървене.
<i>Локални реакции:</i>	Дискомфорт в мястото на интравенозното инжектиране и флебит/тромбофлебит; наблюдаван е лек дискомфорт в мястото на мускулното инжектиране.
<i>Други:</i>	В редки случаи са докладвани следните нежелани лекарствени реакции: вагинит, вагинална кандидоза, хипотензия, припадък, диплопия, слабост, парастезия, объркване, замаяност, вертиго, безсъние, ЕКГ промени, тинитус, главоболие, напрежение в гърдите, лош дъх, халитоза, променен вкус, мускулни болки, треска, неразположение, кихане и назална конгестия, хрипове, диспнея и гръдна болка. В нечести случаи е докладвано повишаване на серумния креатинин.

#### 4.9 Предозиране

При необходимост, азтреонам може да бъде отделен от серума с помощта на хемодиализа и/или перитонеална диализа. Наблюдавано е отделянето на азтреонам от серума чрез продължителна артериовенозна хемофилтрация.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: *Други бета-лактамни антибактериални средства, Монобактами*  
АТС код: **J01DF01**

АЗАКТАМ е напълно синтетичен бактерициден антибиотик, класифициран като монобактам. Той е активен срещу широк спектър Грам-отрицателни аеробни патогенни микроорганизми.

Монобактамите, с уникалното си моноциклично бета-лактамно ядро, са структурно различни от другите бета-лактамни антибиотици (напр. пеницилини, цефалоспорици, цефамицини, карбапенеми). Заместителят на сулфоновата киселина в 1-позицията на пръстена активира бета-лактамната част; аминотиазол-оксим странична верига на 3-позицията и метилова група на 4-позицията дават специфичния антибактериален спектър и бета-лактамазната устойчивост.





## Механизъм на действие

### Имунология

Няма доказателства, подкрепящи IgE-медирана кръстосана реактивност между азтреонам и други бета-лактамни антибиотици. Обаче са докладвани редки случаи на *de novo* повишена чувствителност към АЗАКТАМ при пациенти, които вече са с висок риск от такива реакции, включително онези с многократни експозиции на бета-лактамни антибиотици като пациенти с кистозна фиброза. (Вижте точки 4.3 и 4.4.)

### Микробиология

Азтреонам показва силна и специфична активност *in vitro* срещу широк спектър грам-отрицателни аеробни патогени, включително *Pseudomonas aeruginosa*. Бактерицидното действие на азтреонам се дължи на инхибирането на синтеза на бактериалната клетъчна стена поради висок афинитет на азтреонам към пеницилин-свързващия протеин 3 (РВР3). За разлика от по-голямата част бета-лактамни антибиотици, азтреонам не индуцира бета-лактамазна активност и неговата молекулна структура му дава висока степен на устойчивост на хидролиза от бета-лактамази (напр. пеницилинази и цефалоспоринази), произвеждани от повечето грам-отрицателни и грам-положителни патогени; следователно, той обикновено е активен срещу грам-отрицателни аеробни организми, които са резистентни на антибиотици, хидролизирани от бета-лактамази. Азтреонам поддържа своето антимикубно действие при рН граници от 6 до 8 *in vitro*, както и в присъствието на човешки серум и при анаеробни условия.

Азтреонам е активен *in vitro* срещу повечето щамове на изброените организми, включително много от тях, които са мулти-резистентни на други антибиотици (като някои цефалоспорини, пеницилини и аминогликозиди):

*Escherichia coli*

*Enterobacter* видове

*Klebsiella* видове, включително *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Morganella morganii* (преди *Proteus morganii*)

*Providencia* видове, включително *P. stuartii* и *P. rettgeri* (преди *Proteus rettgeri*)

*Pseudomonas* видове, включително *P. aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Neisseria gonorrhoeae* (включително пеницилиназа-продуциращите щамове)

*Haemophilus influenzae* (включително ампицилин-резистентни и пеницилиназа-продуциращи щамове)

*Citrobacter* видове

Някои щамове на *Acinetobacter calcoaceticus*

Азтреонам е също активен *in vitro* и срещу множество други аеробни Грам-отрицателни патогени, въпреки че клиничната значимост на тези данни не е установена.

Тези организми включват:

*Salmonella* видове

*Shigella* видове

*Pasteurella multocida*



*Yersinia enterocolitica*  
*Aeromonas hydrophila*  
*Neisseria meningitides*

*In vitro*, азтреонам и аминогликозидите са показали синергично действие срещу повечето щамове на *P. aeruginosa*, много от щамовете на *Enterobacteriaceae* и други Грам-отрицателни аеробни бацили.

Установено е, че поради бета-лактамазна индукция, някои антибиотици (например, цефокситин, имипенем) проявяват антагонизъм спрямо много бета-лактамни антибиотици, включително азтреонам, по отношение на някои Грам-отрицателни аероби, като щамовете на *Enterobacter* видове и *Pseudomonas* видове.

Промени в анаеробната чревна флора, дължащи се на лечение с широкоспектърни антибиотици, може да доведе до прекомерно развитие на потенциални патогени, например *Candida* и *Clostridia* видове. При *in vitro* проучвания, азтреонам показва слабо влияние върху анаеробната чревна микрофлора. След прилагане на азтреонам в проучвания върху животни, не са открити *Clostridium difficile* и неговите цитотоксини (вж. т. 4.8, Стомашно-чревни).

#### Тестове за чувствителност

**Дифузионна техника:** Количествени методи, които изискват измерване на диаметрите на зоната, дават най-точна оценка за чувствителността на бактериите към антибиотиците. Един такъв метод, препоръчван за употреба заедно с азтреонам 30 µg дискове, е одобрена процедура от Националния комитет по клинични лабораторни стандарти (NCCLS). Трябва да се използва само 30 µg азтреонам диск; няма подходящи сурогатни дискове.

Резултатите от лабораторните тестове при употреба на 30 µg азтреонам диск трябва да се интерпретират според следните критерии:

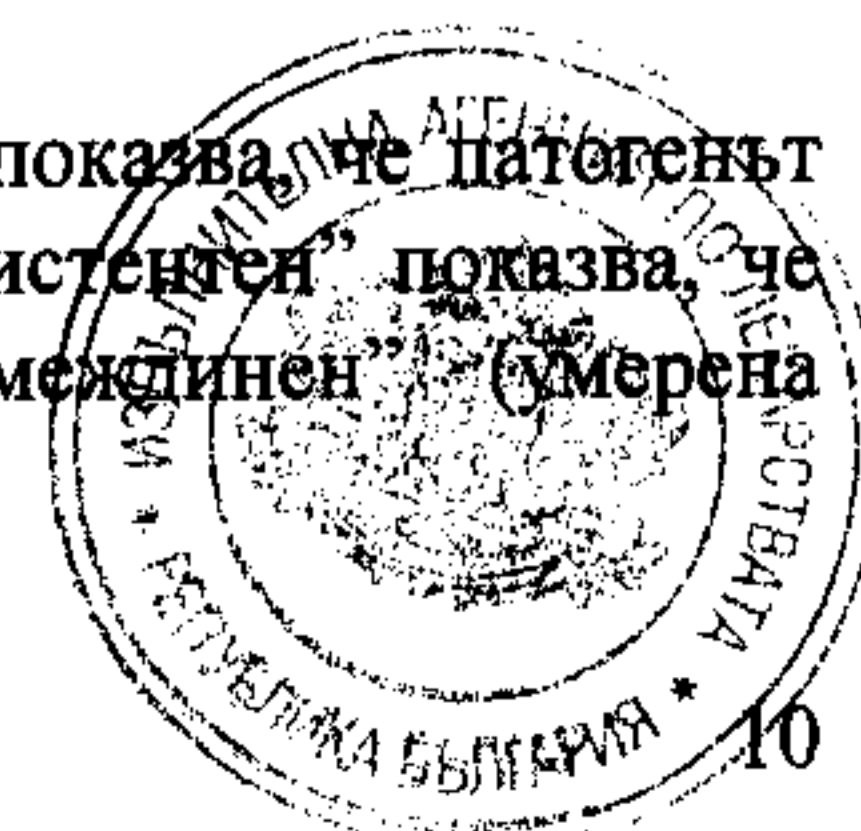
Диаметър на зоната (mm)	Интерпретация
≥22	(S) чувствителен
16-21	(I) междинен
≤15	(R) резистентен

**Дилуционна техника:** Микродилуционни методи с бульон и агар или еквивалентни (напр. E test™) могат да се използват за определяне на минималната инхибиторна концентрация (MIC) на азтреонам.

Резултатите от тестовете за MIC трябва да се интерпретират според концентрациите на азтреонам, които могат да се получат в серум, тъкани и телесни течности.

MIC (µg/ml)	Интерпретация
≤8	(S) чувствителен
16	(I) междинен
≥32	(R) резистентен

При всички тестове за чувствителност, резултат „чувствителен“ показва, че патогенът вероятно ще се повлияе от лечение с АЗАКТАМ; резултат „резистентен“ показва, че патогенът най-вероятно няма да се повлияе. Резултат „междинен“ (умерена



чувствителност) показва, че патогенът най-вероятно ще бъде чувствителен към АЗАКТАМ (азтреонам), ако се използва висока доза или ако инфекцията е ограничена до тъкани и течности (напр. урина, жлъчка), в които се постигат високи антибиотични нива.

Културите за контрол на качеството трябва да имат следните назначени дневни граници за азтреонам:

		Дискове	Mode MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>E. coli</i>	(ATCC 25922)	28-36 mm	0,06-0,25
<i>P. aeruginosa</i>	(ATCC 27853)	23-29 mm	2,0-8,0

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Фармакокинетика при възрастни

Единична 30-минутна интравенозна инфузия на АЗАКТАМ в дози от 500 mg, 1 g и 2 g при здрави индивиди води до пикови серумни нива съответно 54, 90 и 204  $\mu\text{g/ml}$ , незабавно след приема; на осмия час серумните нива са съответно 1, 3 и 6  $\mu\text{g/ml}$ .

Единична 3-минутна интравенозна инжекция на същите дози води до серумни нива от 58, 125 и 242  $\mu\text{g/ml}$ , 5 минути след приключване на инжекцията.

Серумните концентрации на азтреонам при здрави индивиди след края на интрамускулна инжекция при дози от 500 mg и 1 g са измерими; максимални серумни нива се появяват след около 1 час. След идентични единични интравенозни или интрамускулни дози АЗАКТАМ, серумните концентрации на азтреонам са сравними в рамките на 1 час (1,5 часа от началото на интравенозната инфузия) с подобни криви на серумните концентрации след това.

Серумните нива на азтреонам след единични дози АЗАКТАМ от 500 mg или 1 g (интрамускулно или интравенозно) или 2 g (интравенозно) надвишават  $\text{MIC}_{90}$  за *Neisseria* видовете, *H. influenzae* и повечето видове *Enterobacteriaceae* за осем часа (за *Enterobacter* видовете, осемчасовите серумни нива надхвърлят  $\text{MIC}$  за 80% от щамовете). За *P. aeruginosa*, единична интравенозна доза от 2 g дава серумни нива, които надхвърлят  $\text{MIC}_{90}$  за приблизително 4 до 6 часа.

Всички от горепосочените дози АЗАКТАМ дават средни нива на азтреонам в урината, които надвишават  $\text{MIC}_{90}$  за същите патогени за не повече от 12 часа.

Времето на полуживот от серума на азтреонам е средно около 1,7 часа (1,5 до 2,0) при индивиди с нормална бъбречна функция, независимо от дозата и начина на приложение. При здрави индивиди, с тегло около 70 kg, серумният клирънс е 91 ml/min, а бъбречният - 56 ml/min; средният обем на разпределение в равновесно състояние е около 12,6 l, приблизително еквивалентен на обема в екстрацелуларната течност.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, времето на полуживот на азтреонам е удължено (вж. т. 4.2, **Бъбречно нарушение**). При пациенти с чернодробно увреждане, времето на полуживот на азтреонам е удължено съвсем малко, тъй като черният дроб не е основен път на екскретиране.

Средните концентрации на азтреонам в урината са приблизително 1100, 3500 и 6600  $\mu\text{g/ml}$  през първите два часа след единични интравенозни дози АЗАКТАМ от съответно 500 mg, 1 g и 2 g (30-минутни инфузии). Границите на средните концентрации за азтреонам в пробите от урина на осмия и дванадесетия час в тези



проучвания е 25 до 120 µg/ml. След интрамускулно инжектиране на единични дози АЗАКТАМ от 500 mg и 1 g, съответните нива в урината са приблизително 500 и 1200 µg/ml през първите два часа, като спадат до 180 и 470 µg/ml в пробите от шестия и осмия час. При здрави доброволци, азтреонам се екскретира в урината приблизително по равно чрез активна тубуларна секреция и гломерулна филтрация. Приблизително 60 до 70% от интравенозна или интрамускулна доза се екскретира в урината до осем часа.

Уринарната екскреция на еднична парентерална доза обикновено приключва до 12 часа след инжектиране. Около 12% от единична интравенозна радиомаркирана доза се екскретира във фекалиите.

Непроменен азтреонам и неактивният хидролизен продукт на азтреонам, съдържащ бета-лактамнен пръстен, са налични във фекалиите и урината.

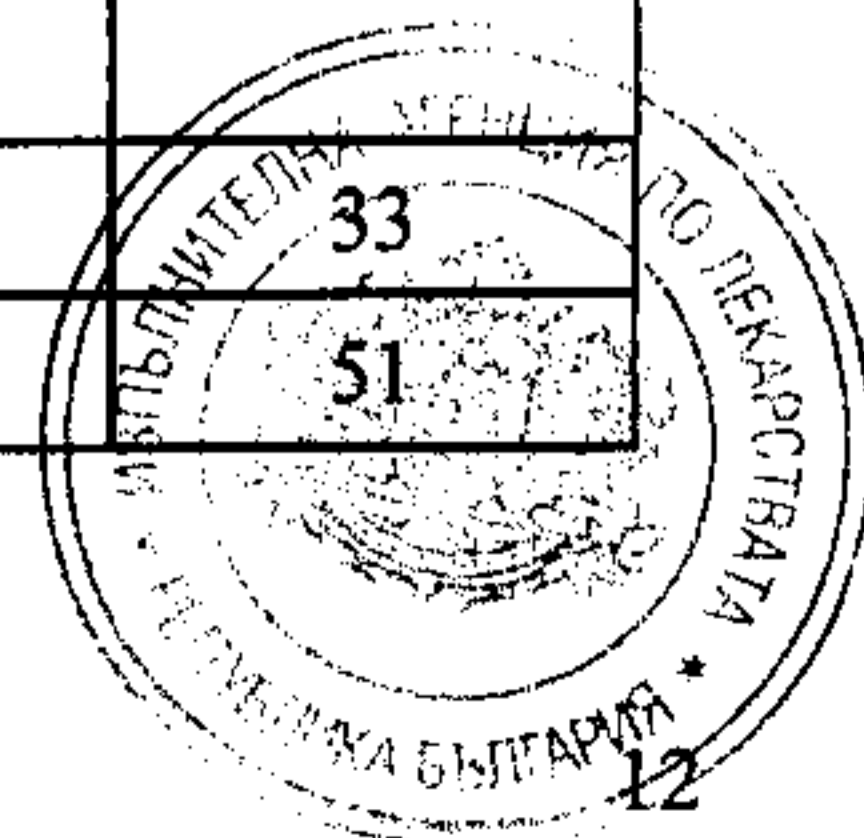
Интравенозното или интрамускулно приложение на единична доза от 500 mg или 1 g АЗАКТАМ на всеки осем часа за седем дни при здрави индивиди не води до изявена акумулация на азтреонам или промяна в неговата диспозиция; свързването със серумните протеини е около 56% и не зависи от дозата. Средно около 6% от интрамускулната доза от 1 g се отделят под формата на микробиологично неактивен хидролизен продукт на азтреонам, съдържащ отворен бета-лактамнен пръстен, в събирана урина от 0 до осмия час, в последния ден от многократния прием.

Бъбречната функция е наблюдавана при здрави доброволци, лекувани с азтреонам; използвани са стандартни изследвания (серумен креатинин, креатининов клирънс, серумна урея (BUN), анализ на урината и обща екскреция на протеин в урината), както и специфични изследвания (екскреция на N-ацетил-β-глюкозаминидаза, аланинаминопептидаза и β<sub>2</sub>-микроглобулин). Не са получени аномални резултати.

Азтреонам достига измерими концентрации в следните телесни течности и тъкани:

#### ЕКСТРАВАСКУЛАРНИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА АЗТРЕОНАМ СЛЕД ЕДИНИЧНА ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА\*

Течност или тъкан	Доза (g)	Път на въвеждане	Часове след инжекцията	Брой пациенти	Средна концентрация (µg/ml или µg/g)
Течности					
жлъчка	1	IV	2	10	39
мехурна течност	1	IV	1	6	20
бронхиален секрет	2	IV	4	7	5
цереброспинална течност (възпалени менинги възрастни)	2	IV	0,9-4,3	16	3
(възпалени менинги – деца)	30 или 50 mg/kg	IV	1,2-3,5	6	4**(1)
перикардна течност	2	IV	1	6	33
плеврална течност	2	IV	1,1-3,0	3	51





синовиална течност	2	IV	0,8-1,9	11	83
Тъкани	2	IV			
апендикс	2	IV	0,9-1,6	12	22
ендометриум	2	IV	0,7-1,9	4	9
фалопиева тръба	2	IV	0,7-1,9	8	12
мастна тъкан	2	IV	1,3-2,0	10	5
фемур	2	IV	1,0-2,1	15	16
жлъчен мехур	2	IV	0,8-1,3	4	23
бъбрек	2	IV	2,4-5,6	5	67
дебело черво	2	IV	0,8-1,9	9	12
черен дроб	2	IV	0,9-2,0	6	47
бял дроб	2	IV	1,2-2,1	6	22
миометриум	2	IV	0,7-1,9	9	11
яйчник	2	IV	0,7-1,9	7	13
простата	1	III	0,8-3,0	8	8
скелетна мускулатура	2	IV	0,3-0,7	6	16
кожа	2	IV	0,0-1,0	8	25
стернум	2	IV	1	6	6

\*Тъканната пенетрация е считана за изключително важна по отношение на терапевтичната ефективност, но специфичните тъканни нива не отговарят на специфични терапевтични ефекти.

\*\*Концентрациите в церебро-спиналната течност (CSF) варират от 2,5 до 8,7 µg/ml. Концентрациите в CSF са 5 до 10% от серумните концентрации, измерени в рамките на 30 минути.

Концентрацията на азтреонам в слюнката 30 минути след единична интравенозна доза от 1 g е 0,2 µg/ml; в кърмата, два часа след единична интравенозна доза от 1 g е 0,2 µg/ml и шест часа след единична интрамускулна доза от 1 g е 0,3 µg/ml; в амниотичната течност, шест до осем часа след единична интравенозна доза от 1 g е 2 µg/ml. Концентрациите на азтреонам в перитонеалната течност, получени 1 до 6 часа след многократно интравенозно приложение на 2 g, варират между 12 и 90 µg/ml при повечето изследвани пациенти.

Азтреонам, прилаган интравенозно, бързо достига терапевтичните концентрации в перитонеалната диализна течност; съответно, азтреонам, прилаган интраперитонеално в диализна течност, бързо води до терапевтичните серумни нива.

Фармакокинетика (пациенти в старческа възраст): В проучване на здрави доброволци от мъжки пол в старческа възраст (на възраст 65-75 години), средният елиминационен полуживот на азтреонам (2,1 часа) е малко по-дълъг от този при млади пациенти от мъжки пол. Тези данни са съвместими с обикновено понижената бъбречна функция при здрави индивиди в старческа възраст. Възрастта сама по себе си не е показател за намаляване на дозата, което трябва да се основава на други фактори, най-вече на параметрите на бъбречната функция.

#### **Фармакокинетика при деца**



Фармакокинетичните характеристики на азтреонам при децата варират в зависимост от възрастта. Данните, получени след единични дози за различни подгрупи пациенти, са описани в таблицата по-долу. Няма значителни промени във фармакокинетичните параметри след многократно дозиране (30 mg/kg) за 5-9 дни.

Забележка: Данните относно безопасността и ефективността при новородени на възраст под 1 седмица са ограничени; употребата при тази група пациенти изисква внимателна преценка (вж. точка 4.2, Педиатрия).

**Средни (+ SEM) фармакокинетични параметри за единични дози от 30 mg/kg или 50 mg/kg**

	Брой	Доза (mg/kg)	Време за инфузия (min)	Върхови серумни конц. (µg/mL)	t 1/2 (часове)	Серумен клирънс (ml/min/kg)
Новородено <sup>(1)</sup> 1 седмица- 1 месец	5	30	3	83,7 (13,9)	2,4	1,68 (0,16)
Бебе <sup>(1)</sup> >1 месец- 2 години	6	30	3 (7,2)	115,5 (0,31)	1,7	1,87
Деца <sup>(1)</sup> >2 години- 12 години	5	30	3	140,8 (45,8)	1,7	2,50 (0,15)
Деца <sup>(2)</sup> 11-12 години	4	30	30	108,8 (12,9)	1,6	1,81 (0,40)
Деца <sup>(3)</sup> 10-18 години	10	30	3	175,0 (10,9)	1,5	2,46 (0,22)
Деца <sup>(4)</sup> 3-12 години	5	50	3	214,0 (34,7)	2,0	1,94 (0,24)
Деца <sup>(5)</sup> 2-12 години	5	50	30	186,0 (24,8)	1,2	2,51 (0,29)

\*Пациенти с кистозна фиброза.

Приблизително ¾ от приложената доза се екскретира непроменена в урината в рамките на 24 часа след приложение.

Проучвания *in vitro* показват, че азтреонам, в концентрации до 660 µg/ml не изместват билирубина от албумина нито в пречистен билирубин-албумин разтвор, нито в хипербилирубинемичен неонатален серум.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания при животни относно изследване на канцерогенността. Проведените *in vivo* и *in vitro* генотоксични проучвания с азтреонам при няколко стандартни лабораторни модела не показват данни за мутагенен потенциал на хромозомно или генно ниво.



Проведените репродуктивни проучвания върху две поколения плъхове, при дневни дози, надвишаващи до 20 пъти максималните дневни дози при човека, прилагани преди и по време на бременността и кърменето, не са показали увреждане на фертилитета.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-аргинин

### **6.2 Несъвместимости**

#### **Смесване с други антибиотици**

Разтвори за интравенозна инфузия на АЗАКТАМ (азтреонам инжекционен разтвор), ненадвишаващи 2% w/v, приготвени с натриев хлорид за инжекции 0,9% или декстроза за инжекции 5%, към които са добавени клиндамицин фосфат, гентамицин сулфат, тобрамицин сулфат или цефазолин натрий в концентрации, които обикновено се прилагат клинично, са стабилни до 48 часа при стайна температура или седем дни при съхранение в хладилник. Смеси на ампицилин натрий с азтреонам в натриев хлорид за инжекции 0,9% са стабилни за 24 часа при стайна температура и 48 часа при съхранение в хладилник; стабилността в декстроза за инжекции 5% е два часа при стайна температура и 8 часа при съхранение в хладилник.

Смеси азтреонам-клоксацилин натрий и азтреонам-ванкомицин хидрохлорид са стабилни при Dianeal 137 (разтвор за перитонеална диализа) с 4,25% декстроза до 24 часа при стайна температура.

Други смеси с лекарствени продукти или смеси с горепосочените лекарствени продукти в концентрации, различни от посочените, не се препоръчват, тъй като не са налични данни за съвместимост.

Азтреонам не е съвместим с нафцилин натрий, цефрадин и метронидазол.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца.

**Срок на годност след разтваряне:** 24 часа при температура под 25°C или 72 часа при температура 2-8°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, при температура под 25°C, да се избягва излагането на прекомерна топлина.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

### **6.5 Данни за опаковката**



АЗАКТАМ е поставен в стъклени флакони или бутилки, затворени с гумена запушалка и алуминиево фолио.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### **ПРИГОТВЯНЕ И СТАБИЛНОСТ**

#### **Приготвяне на парентералните разтвори**

След прибавянето на разтворителя, съдържанието в контейнера (флакона или бутилката) трябва да се разклати **незабавно и енергично**. Полученият разтвор не е за многократно приложение; ако цялото съдържание не бъде използвано под формата на единична доза, останалият неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

В зависимост от концентрацията на азтреонам и използвания разтворител, полученият инжекционен разтвор на АЗАКТАМ (азтреонам) е безцветен до леко сламено-жълт, като при престояване може да придобие леко розов отенък (активността не е нарушена). Продуктите за парентерална употреба трябва да бъдат преглеждани за наличието на частици и промени в цвета, ако разтворът и контейнерът позволяват това.

Всеки грам АЗАКТАМ, разтворен в 3 ml подходящ разтвор (вж. **Приготвяне на парентералните разтвори**), осигурява 1 g АЗАКТАМ в общ обем от около 4 ml.

#### ***Интрамускулно (IM) приложение***

Съдържанието на флакона АЗАКТАМ (азтреонам) за инжекции трябва да се разрежда с най-малко 3 ml от подходящ разтворител за всеки грам азтреонам. Може да се използват следните разтворители:

Стерилна вода за инжекции

Бактериостатична вода за инжекции (с бензилов алкохол\* или с метил- и пропилпарабени)

Натриев хлорид за инжекции

Бактериостатичен натриев хлорид за инжекции (с бензилов алкохол\*)

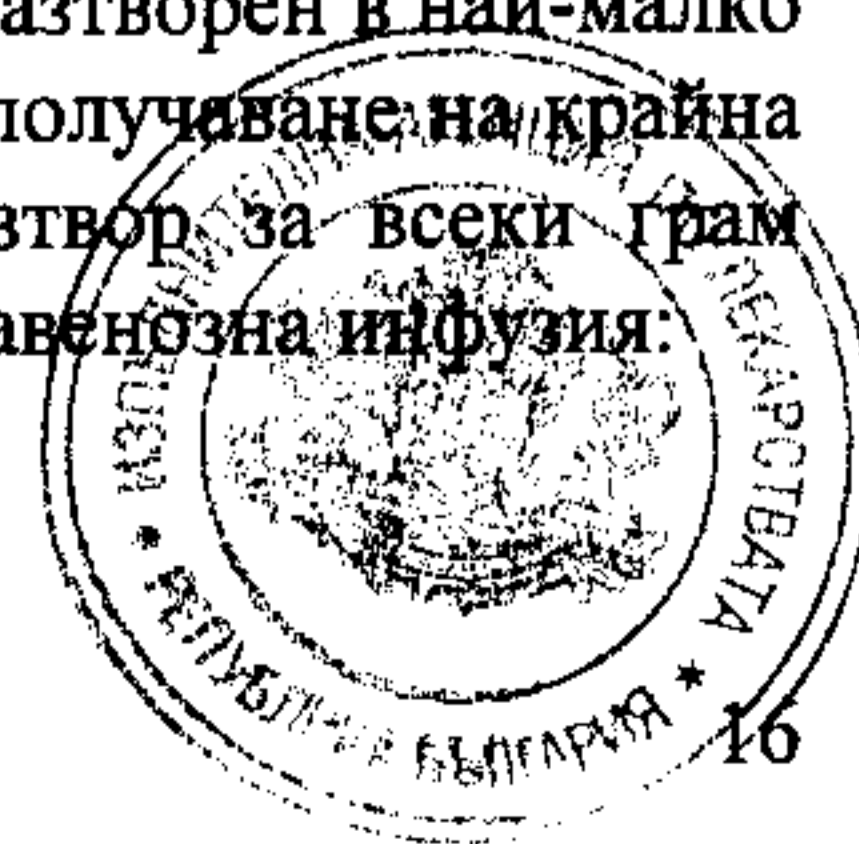
\* Разтворителите, съдържащи бензилов алкохол, не са подходящи за приложение при новородени.

Дозата трябва да се прилага чрез дълбоко инжектиране в обширна мускулна маса (например, в горния външен квадрант на *gluteus maximus* или латералната част на бедрото). Азтреонам се понася добре и не трябва да се прилага с никакви локални анестетици.

#### ***Интравенозно (IV) приложение***

При *болус инжекция*: Определената доза АЗАКТАМ (азтреонам) за инжекции трябва да бъде разреждана с 6 до 10 ml стерилна вода за инжекции и да се приложи **бавно** направо във вената или тръбичката на съответното устройство за интравенозно приложение, за време от 3 до 5 минути.

При *инфузия*: Всеки грам азтреонам трябва да бъде първоначално разтворен в най-малко 3 ml стерилна вода за инжекции. По-нататъшното разреждане до получаване на крайна концентрация, не по-висока от 2% w/v (най-малко 50 ml разтвор за всеки грам азтреонам), може да се получи с един от следните разтвори за интравенозна инфузия.





Натриев хлорид за инжекции, 0,9%  
Разтвор на Рингер за инжекции  
Разтвор на Рингер лактат за инжекции  
Декстроза за инжекции, 5% или 10%  
Декстроза и натриев хлорид за инжекции, 5%:0,9%, 5%:0,45% или 5%:0,2%  
Натриев лактат за инжекции (М/6 натриев лактат)  
Ionosol<sup>®</sup> В и 5% декстроза  
Isolyte<sup>®</sup> Е  
Isolyte<sup>®</sup> Е с 5% декстроза  
Isolyte<sup>®</sup> М с 5% декстроза  
Normosol<sup>®</sup>-R  
Normosol<sup>®</sup>-R и 5% декстроза  
Normosol<sup>®</sup>-М и 5% декстроза  
Манитол за инжекции, 5% или 10%  
Разтвор на Рингер лактат и 5% декстроза за инжекции  
Plasma-Lyte<sup>®</sup> М и 5% декстроза  
10% Travert<sup>®</sup> Injection  
10% Travert<sup>®</sup> и Electrolyte No. 1 Injection  
10% Travert<sup>®</sup> и Electrolyte No. 2 Injection  
10% Travert<sup>®</sup> и Electrolyte No. 3 Injection

Алтернативно, съдържанието на 100 ml шише може да бъде разрежено до получаването на крайна концентрация, не по-висока от 2% w/v (най-малко 50 ml разтвор за всеки грам азтреонам) с помощта на някой от изброените по-горе инфузионни разтвори. Тези разтвори може да бъдат незабавно замразени.

При необходимост от инфузия на азтреонам и друг, несъвместим с него лекарствен продукт, общата част (тръбата) на инфузионната система трябва да бъде промита преди и след прилагането на азтреонам с някой от инфузионните разтвори, който е съвместим и с двата разтвора на лекарствените продукти; лекарствените продукти не трябва да се прилагат едновременно. Всяка инфузия на АЗАКТАМ трябва да приключи в рамките на 20 до 60 min. При използването на *Y-type инфузионна система* е необходимо внимателно определяне на необходимото количество инфузионен разтвор, така че да може да се приложи цялата доза азтреонам. Може да бъде използвано *устройство за контрол на обема*, осигуряващо първоначалното разреждане на АЗАКТАМ едновременно с получаването на крайният инфузионен разтвор по време на приложението; в този случай крайното разреждане на азтреонам трябва да доведе до получаването на разтвор с концентрация, не по-висока от 2% w/v.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Szatadsag ter 7, 1054 Budapest  
Унгария

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



20040007

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

05/01/2004

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2009

