

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AZACTAM® injektio- ja infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atstreonaami 1 g tai 2 g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- ja infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Azactam on valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeat aerobisten gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat infektiot, kun bakteerit ovat herkkiä atstreonaamille mutta resistenttejä tavanomaiselle lääkitykselle.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Azactam voidaan antaa laskimoon tai lihaksensisäisenä injektiona. Laskimonsisäistä injektiota suositellaan käytettäväksi yli 1 g kerta-annoksia tarvitseville potilaille tai potilaille, joilla on bakteerin aiheuttama septikemia, paikallinen parenkymaalinen absessi (esim. intra-abdominaalinen absessi), vatsakalvontulehdus tai muu vaikea yleisinfektio tai hengenvaarallinen infektio. Suositeltu enimmäisannos on 8 g vuorokaudessa.

Aikuiset:

Infektio	Annos	Annosväli
Ylemmät tai komplisoidut alemmat virtsatieinfektiot	0,5 - 1 g	8 tai 12 tuntia
Keskivaikeat yleisinfektiot	1 - 2 g	8 tai 12 tuntia
Vaikeat yleisinfektiot ja hengenvaaralliset infektiot	2 g	6 tai 8 tuntia

1g:n kerta-annos atstreonaamia lihaksensisäisenä injektiona tehoaa akuutin komplisoitumattoman tippurin ja akuutin komplisoitumattoman virtsarakontulehduksen hoidossa.

Pseudomonas aeruginosan aiheuttamien infektioiden vakavuuden takia sen aiheuttamien yleisinfektioiden hoidossa suositellaan 2 g annosta 6 tai 8 tunnin välein ainakin hoidon alussa. Tällöin Azactamin kanssa samanaikaisesti annettavasta aminoglykosidista voi olla hyötyä aineiden synergistisen vaikutuksen ansiosta.

Lapsipotilaat:

Normaaliannos yli viikon ikäisillä lapsilla on 30 mg/kg 6 tai 8 tunnin välein. 2-vuotiailla ja sitä

vanhemmilla lapsilla suositusannos vaikeissa infektioiden on 50 mg/kg 6 tai 8 tunnin välein. Kaikkien potilaiden suositusannos *P. aeruginosan* aiheuttamien infektioiden hoidossa on 50 mg/kg 6 tai 8 tunnin välein.

Lapsipotilaiden päivittäinen suurin sallittu annostus ei saa ylittää aikuisille suositeltavaa päivittäistä suurinta sallittua annostusta.

Tuntemattomasta syystä johtuvien vaikeiden infektioiden aloitushoidossa Azactam-lääkitys tulisi yhdistää toiseen grampositiivisiin ja/tai anaerobisiin bakteereihin tehoavaan antibioottiin, kunnes viljely- ja herkkyystestien tulokset on saatu. Muussa kuin virtsatieperäisessä septikemiassa atstreonaami tulee yhdistää grampositiivisiin aerobisiin bakteereihin tehoavaan antibioottiin.

Annoksen sovittaminen

Munuaisten vajaatoiminta: Tilapäistä tai jatkuvaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla atstreonaamin puoliintumisaika seerumissa pitenee. Annosta on pienennettävä taulukon mukaisesti pidettyneen eliminaatioajan kompensoimiseksi. Aluksi on kuitenkin aina annettava normaali annos.

Kreatiniinipuhdistuma ml/min/1,73m ² ¹⁾	Seerumin kreatiniini µmol/l	Suosittelut ylläpitoannos ²⁾
> 30	< 200	normaali annos
10 - 30	200 - 400	1/2 normaaliannoksesta
< 10	> 400	1/4 normaaliannoksesta

¹⁾ Taulukkoa voidaan käyttää, kun suoria määrityksiä ei ole.

²⁾ Sama annosväli kuin normaalissa munuaistoiminnassa (eli 6, 8 tai 12 tuntia). Vakavaa tai hengenvaarallista infektiota sairastaville hemodialyysipotilaille annetaan myös 1/8 alkuannoksesta jokaisen dialyysikerran jälkeen.

Maksan vajaatoiminta: Annoksen pienentämistä 20–25 %:lla suositellaan pitkäaikaishoitoa saaville potilaille, joilla on krooninen maksasairaus ja siihen liittyvä kirroosi, etenkin jos kyseessä on alkoholikirroosi ja kun myös munuaistoiminta on heikentynyt.

Vanhukset

Munuaisten tila on tärkein annostukseen vaikuttava tekijä vanhuksilla. Heillä voi usein olla munuaisten vajaatoimintaa. Seerumin kreatiniiniarvojen käyttäminen voi johtaa munuaistoiminnan yliarvioimiseen. Näin ollen, kuten kaikkien munuaisten kautta eliminoituvien antibioottien kohdalla, kreatiniinipuhdistuma-arvot on määritettävä ja annosta muutettava, mikäli tarpeellista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Allergiset reaktiot

Alustavat tiedot viittaavat siihen, että potilaat, joilla on todettu penisilliiniyliherkkyys, eivät saa yliherkkyysreaktioita Azactamista. Tästä huolimatta on toistaiseksi noudatettava suurta varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet anafylaktisen tai urtikariareaktion samantyyppisestä, rakenteeltaan samankaltaisesta valmisteesta, kuten penisilliinistä tai kefalosporiinista. Allergisen reaktion ilmaantuessa lääkkeen käyttö on lopetettava ja oireet hoidettava asianmukaisella tavalla. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa adrenaliinin tai muun hätähoitotoimenpiteen käyttö voi olla tarpeen.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden tilaa on tarkkailtava säännöllisin väliajoin hoidon aikana, koska tällaisten potilaiden hoidosta on vain rajoitetusti kokemusta.

Munuaisten tila on tärkein annostukseen vaikuttava tekijä vanhuksilla (katso myös kohdasta 4.2 tiedot annoksen sovittamisesta).

Beetalaktaamilääkitysten käyttö, mukaan lukien atstreonaami, voi aiheuttaa enkefalopatiaa (esim. sekavuutta, tajunnan häiriöitä, epilepsiaa, liikehäiriöitä), erityisesti potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta sekä beetalaktaamin yliannostuksen yhteydessä.

Vakavat vereen liittyvät häiriöt/iho-oireet

Vakavia vereen liittyviä häiriöitä (mm. pansytopeniaa) ja iho-oireita (mm. toksista epidermaalista nekrolyysia) on esiintynyt atstreonaamin käytön yhteydessä. Mikäli vakavia veren kuvan ja ihon muutoksia ilmenee, on suositeltavaa lopettaa atstreonaamin käyttö.

Kouristelu

Kouristelua beetalaktaamien, mm. atstreonaamin, käytön yhteydessä on todettu vain harvoin (ks. kohta 4.8).

Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

Clostridium difficile-bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) on todettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös Azactamin, käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. *C. difficile*-ripuli on otettava huomioon aina, kun potilaalla esiintyy ripulia antibiootihoidon jälkeen. Huolellinen anamneesi on välttämätön, sillä on todettu, että *C. difficile*-ripulia voi esiintyä jopa yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkityksestä. Jos *C. difficile*-ripulia epäillään tai se on varmistettu, meneillään oleva antibioottihoito voi olla syytä lopettaa, ellei sitä ole suunnattu *C. difficile*-infektiota vastaan. Suoliston peristaltiikkaa estävää lääkitystä ei tule antaa.

Protrombiiniajan pidentyminen / oraalisten antikoagulanttien tehostunut vaikutus

Protrombiiniajan pidentymistä on todettu vain harvoin atstreonaamia saavilla potilailla. Oraalisten antikoagulanttien tehostunutta vaikutusta on todettu useasti antibiootteja, mm. beetalaktaameja, saavilla potilailla. Vakavat infektiot tai tulehdukset ja potilaan ikä ja yleiskunto näyttävät olevan riskitekijöitä. Potilaan tilaa on seurattava asianmukaisella tavalla, mikäli tämä saa samanaikaisesti antikoagulantteja. Oraalisten antikoagulanttien annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jotta antikoagulaatiotasoa pysyy halutunkaltaisena (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Aminoglykosidien samanaikainen käyttö

Mikäli atstreonaamin kanssa käytetään samanaikaisesti aminoglykosideja, ja etenkin jos annostus on suuri, tai mikäli hoito pitkittyy, munuaisten toimintaa on seurattava aminoglykosidiantibioottien mahdollisesti aiheuttaman nefrotoksisuuden ja ototoksisuuden takia.

Epäherkkien organismien liikakasvu

Antibioottien käyttö saattaa aiheuttaa epäherkkien mikrobiorganismien, esim. grampositiivisten organismien ja sienten liikakasvua. Mikäli hoidon aikana ilmenee superinfektioita, ne tulee hoitaa asianmukaisella tavalla.

Lapsipotilaat

Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta alle viikon ikäisillä lapsilla ei ole selvitetty. Valmisteen käyttöä tämän ikäisillä lapsilla tulee harkita tarkoin.

Arginiini

Azactam-injektio sisältää arginiinia. Tutkimuksissa on todettu, että Azactam-valmisteen arginiini saattaa aiheuttaa seerumin arginiinin, insuliinin ja epäsuoran bilirubiinin pitoisuuden nousua pienipainoisilla vastasyntyneillä. Tämän aminohapon vaikutuksia hoidon aikana sille altistuneille vastasyntyneille ei ole varmistettu.

Vaikutukset serologisiin kokeisiin

Positiivinen suora tai epäsuora Coombsin koe saattaa kehittyä atstreonaamihoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pidentää trombolastiiniaikaa oraalisen antikoagulanttihoidon yhteydessä.

Samanaikainen probenesidin tai furosemidin käyttö atstreonaamihoidon aikana lisää seerumin atstreonaamipitoisuuksia hoidon kannalta merkityksettömän vähän.

Beetalaktamaasierityksen takia tiettyjen antibioottien (mm. kefoksitiini ja imipeneemi) on todettu alentavan monien beetalaktaamien, mm. atstreonaamin, tehoa tiettyjä aerobisia gramnegatiivisia bakteereja, kuten *Enterobacter*-lajeja ja *Pseudomonas*-lajeja vastaan.

Mikäli antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti, potilaan tilaa on tarkkailtava asianmukaisella tavalla. Oraalisen antikoagulanttihoidon annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jotta antikoagulaatio säilyy halutulla tasolla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atstreonaami läpäisee istukan ja pääsee sikiön verenkiertoon.

Valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole riittäviä ja kontrolloituja tutkimustuloksia. Rotilla ja kaneilla tehdyissä kokeissa eläimet saivat jopa 5-15 kertaisia päivittäisiä annoksia vastaaviin ihmisille tarkoitettuihin annoksiin verrattuna. Kokeissa ei havaittu alkio- tai sikiötöksisyyttä tai teratogeenisyyttä. Koska eläinkokeet eivät aina vastaa ihmisten reaktioita, atstreonaamia tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos se on aivan välttämätöntä.

Imetys

Atstreonaami erittyy äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka ovat alle 1 prosentti äidin seerumista samanaikaisesti mitatusta lääkepitoisuudesta. Vaikka atstreonaami ei todennäköisesti vaikuta lapsen terapeuttisilla annoksilla, imetyksen keskeyttämistä hoidon ajaksi on harkittava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Tämä lääke voi kuitenkin vaikuttaa huomattavasti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, jos potilaalle kehittyy enkefalopatia (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinryhmittäin MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen, ja ne on jaettu oireiden yleisyyden mukaan seuraaviin luokkiin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmät haittavaikutukset ovat injektiokohdan paikallisreaktioita, kuten flebiitti/tromboflebiitti laskimonsisäisessä injektiossa (noin 2 %) ja epämiellyttävä tuntemus tai lievä kipu lihakseen annettaessa (2,4 %).

Infektiot Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/100$)	Vaginiitti, emättimen kandidoosi.
Veri ja imukudos Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Pansytopenia ^a , trombositopenia, trombositosis, trombositosis, leukositosis, neutropenia, anemia, eosinofilia, pidentynyt trombolastiiniaika ja pidentynyt aktivoitu partiaalinen trombolastiiniaika. Positiivinen Coombsin koe ^a .

Immuunijärjestelmä Tuntematon	Anafylaktinen reaktio.
Psyykkiset häiriöt Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Sekavuustila, unettomuus.
Hermosto Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Tuntematon	Kouristukset ^a , parestesia, huimaus, päänsärky. Enkefalopatia (sekavuus, tajunnan häiriöt, epilepsia, liikehäiriöt).
Kuulo ja tasapainoelin Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Pyöritys, korvien soiminen.
Silmät Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Diplopia.
Verisuonisto Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Tuntematon	Hypotensio, verenvuoto. Laskimotulehdus, tromboflebiitti, kuumat aallot.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Tuntematon	Hengityksen vinkuminen, hengenahdistus, aivastelu, nenän tukkoisuus. Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Tuntematon	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, pseudomembraanikoliitti ^a , pahanhajuinen hengitys. <i>Clostridium difficile</i> -bakteerin aiheuttama ripuli ja pseudomembraanikoliitti, jos lääke annetaan yhdessä muiden antibioottien tai solunsalpaajien kanssa. Vatsakipu, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, makuhäiriöt.
Maksa ja sappi Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Tuntematon	Hepatiitti, keltaisuus. Transaminaasiarvojen* ja veren alkalisen fosfataasin* nousu.
Iho ja ihonalainen kudος Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Tuntematon	Verenvuototaipumuksen lisääntyminen. Ihottuma, petekiat, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermisen nekrolyysi ^a , angioedeema, runsas hikoilu, purppura, urtikaria, kutina, kasvojen ja kaulan punoitus, kutina.
Munuaiset ja virtsatiet Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu.
Luusto, lihakset ja sidekudos Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Lihaskipu.
Sukupuolielimet ja rinnat Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Rintojen aristus.
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Rintakipu, kuume, voimattomuus, yleinen

Tuntematon	huonovointisuus, heikkous. Epämiellyttävä tunne pistoskohdassa.
Tutkimukset Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	EKG-muutokset.

*Yleensä normalisoituu hoidon aikana eikä aiheuta selviä maksa- ja sappihäiriöitä.

^a Katso kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Beetalaktaamilääkitysten käyttö, mukaan lukien atstreonaami, voi aiheuttaa enkefalopatiaa (esim. sekavuutta, tajunnan häiriöitä, epilepsiaa, liikehäiriöitä), erityisesti potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta sekä beetalaktaamin yliannostuksen yhteydessä.

Atstreonaami voidaan poistaa seerumista hemodialyysillä ja/tai peritoneaalidialyysillä. Atstreonaamin on myös todettu poistuvan seerumista jatkuvan AV-hemofiltraation seurauksena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Monobaktaamit, ATC-koodi: J01DF01

Atstreonaami on ensimmäinen monobaktaamiryhmän antibiootti. Atstreonaami on täysin synteettinen, monosyklinen beetalaktaamiantibiootti, joka vaikuttaa bakterisidisesti moniin gramnegatiivisiin aerobisiin bakteereihin. Toisin kuin muilla beetalaktaamiantibiooteilla, monobaktaameilla on ydinsrakenteessaan ainoastaan yksi beetalaktaamirengas, ja ne eristettiin alunperin *Chromobacterium violaceum*-bakteerista.

Atstreonaamin bakterisidinen vaikutus perustuu bakteerin soluseinämän synteesin estoon, joka on seurausta atstreonaamin voimakkaasta PBP3-affiniteetista. Atstreonaami säilyttää antibakteerivaikutuksensa laajalla pH-alueella sekä ihmisen seerumissa että anaerobisissa olosuhteissa.

Antibakteerikirjo

Herkkiä	<i>Citrobacter</i> -lajit, <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> -lajit., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella</i> -lajit., <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Morganella morgani</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , muut <i>Proteus</i> -lajit, <i>Providencia</i> -lajit, <i>Salmonella</i> -lajit, <i>Serratia</i> -lajit, <i>Shigella</i> -lajit ja <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Aeromonas</i> -lajit
Kohtalaisen herkkiä	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Resistenttejä	Grampositiiviset bakteerit, kuten enterokokit, stafylokokit, streptokokit. <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Burkholderia cepacia</i> ja <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaerobiset bakteerit, kuten <i>Clostridium difficile</i>

MIC (µg/ml)

≤ 8 (S) Herkkiä

16 (I) Kohtalaisen herkkiä

≥32 (R) Resistentti

		MIC (µg/ml)
<i>E. coli</i>	(ATCC 25922)	0,06 - 0,25
<i>H. influenzae</i>	(ATCC 49247)	0,12 - 0,5
<i>P. aeruginosa</i>	(ATCC 27853)	2,0 - 8,0

Atstreonaami vaikuttaa erittäin vähän normaaliin suolistoflooraan. Eläinmalleissa ei havaittu *Clostridium difficile* -bakteeria eikä sen sytotoksiinia atstreonaamin annon jälkeen. Atstreonaamilla on synergististä vaikutusta gramnegatiivisia basilleja, myös *P. aeruginosaa*, vastaan, kun se yhdistetään aminoglykosidiantibiootteihin. Atstreonaami on myös osoittautunut tehokkaaksi *in vitro* beetalaktamaasia tuottavia *Haemophilus influenzae*-, *Moraxella catarrhalis*- ja *Neisseria gonorrhoeae* -kantoja vastaan.

Atstreonaami ei hydrolysoitu gramnegatiivisten basillien yleisten plasmidi- ja kromosomivälitteisten beetalaktamaasin vaikutuksesta. Atstreonaami indusoi lievästi myös kromosomaalisia, indusoituvia beetalaktamaaseja, joita sairaalabakteerit, kuten *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, indoliposiivinen *Proteus* ja *P. aeruginosa*, tuottavat. Euroopassa eristettyjen patogeenisten gramnegatiivisten bakteerien atstreonaamiresistenssi on vähäistä ja tätäkin harvinaisempaa Pohjois-Euroopassa. Tämä voidaan varmistaa paikallisesta mikrobiologisesta laboratorion.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun 1 gramman kerta-annoksia annettiin 30 minuuttia kestävässä laskimonsisäisenä infuusiona, seerumipitoisuudeksi mitattiin 90 mg/l ja 2 gramman kerta-annoksella vastaavasti 204 mg/l. Seuraavat seerumipitoisuudet saatiin 3 minuuttia kestävässä laskimonsisäisenä injektiona annetun kerta-annoksen jälkeen henkilöillä, joiden munuaistoiminta on normaali:

Aika injektioista	Pitoisuus (mg/l) annoksella	
	1 g	2 g
5 minuuttia	125	242
1 tunti	49	91
4 tuntia	13	26
8 tuntia	3	6

Lihaksensisäisen injektion jälkeen huippupitoisuus seerumissa saavutettiin noin 1 tunnin kuluttua.

Samansuuruisien laskimonsisäisten tai lihaksensisäisten annosten jälkeen mitattiin toisiaan vastaavat seerumpitoisuudet tunnin kuluttua infuusiosta tai injektioista.

Jakautuminen

Keskimääräinen seerumin proteiiniin sitoutuminen oli 55 % ja annoksesta riippumaton. Kahden tunnin kuluttua 30 minuutin infuusiona annetun 1 gramman kerta-annoksesta mitattiin noin 3500 mg/l pitoisuus virtsassa. Kaksi tuntia lihaksensisäisen injektion jälkeen pitoisuus virtsassa oli noin 1200 mg/l. Pitoisuus 6 - 8 tunnin kuluttua oli 470 mg/l.

Biotransformaatio

Noin 6 % annoksesta erittyy virtsaan mikrobiologisesti epäaktiivisena metaboliittina, jolla on avoin beetalaktaamirengas.

Eliminaatio

Atstreonaami erittyy virtsaan glomerulussuodatuksen ja tubulaarierityksen kautta. Terveillä koehenkilöillä puoliintumisaika seerumissa on 1,5 - 2 tuntia, ja noin 65 % erittyy muuttumattomana virtsaan 8 tunnin kuluessa annosta. Eliminoituminen sapen kautta on vähäistä.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, puoliintumisaika seerumissa pitenee ja on noin 4 tuntia keskivaikeassa vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30 - 55 ml/min), noin 5 tuntia vaikeassa vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 10 - 30 ml/min) ja noin 8 tuntia anuriassa.

Puoliintumisaika voi pidentyä noin 3 tuntiin potilailla, joilla on huomattava maksan vajaatoiminta.

Lapsilla kinetiikka vaihtelee iästä riippuen, ja alle 2-vuotiailla lapsilla puoliintumisaika on yli 2 tuntia.

Terapeuttinen atstreonaamipitoisuus seerumissa saavutetaan peritoneaaldialyysipotilailla, kun lääke annetaan dialyysineesteeseen, ja terapeuttiset pitoisuudet dialyysinesteessä saavutetaan, kun lääke annostellaan parenteraalisesti. Lääke tunkeutuu tehokkaasti perifeerisiin nesteaitoihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Geneettiset toksisuustutkimukset eivät antaneet viitteitä mutageenisuudesta. Lisääntymistutkimukset eivät antaneet viitteitä fertiiliteetin heikkenemisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Atstreonaami ei sovi yhteen metronidatsolin kanssa. Yhteensopivuustietoja muista lääkkeistä ei ole. Kun Azactamia ja muuta lääkeainetta annostellaan peräkkäin saman infuusioletkun kautta, letku on huuhdottava ennen Azactamin antoa ja sen jälkeen infuusionesteellä, joka sopii käytettäväksi yhdessä molempien lääkkeiden kanssa. Lääkkeitä ei saa annostella samanaikaisesti.

6.3 Kesto aika

Injektio- ja infuusiokuiva-aine: 3 vuotta.

Injektio-liuokset: Injektio-liuokset on mikrobiologisista syistä käytettävä 12 tunnin kuluessa alle 25°C säilytettynä tai 24 tunnin kuluessa jääkaapissa (2-8°C) säilytettynä.

Infuusioliuokset: Liuokset, jotka sisältävät enintään 20 mg/ml atstreonaamia (= 1 g/vähintään 50 ml), tulee käyttää 12 tunnin kuluessa alle 25°C säilytettynä.

Infuusioliuokset, jotka sisältävät atstreonaamia ja ampicilliinatriumia 5 % glukoosi-infuusionesteessä, säilyvät ainoastaan kaksi tuntia alle 25°C.

Ellei valmisteita käytetä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ovat säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla.

Injektio-pullot on tarkoitettu kertakäyttöön, ja käyttämätön liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasinen injektio-pullo, joka sisältää valkoista jauhetta. Pakkaukset 1 g ja 2 g.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Liuotus tehdään aseptisesti.

Liuos lihaksensisäiseen injektioon: Lisää vähintään 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai isotonista natriumkloridi-injektionestettä/1 g atstreonaamia. Ravista voimakkaasti. Annos on ruiskutettava syväälle suureen lihasmassaan.

Liuos laskimonsisäiseen injektioon: Lisää 6 - 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä/1 g atstreonaamia. Ravista voimakkaasti. Annos ruiskutetaan laskimoon 3 - 5 minuutin aikana.

Liuos laskimonsisäiseen infuusioon: Lisää vähintään 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä/1 g atstreonaamia. Ravista voimakkaasti. Tämä kantaliuos laimennetaan sopivalla infuusionesteellä liuokseksi, jonka pitoisuus on enintään 20 mg/ml (vähintään 50 ml/g atstreonaamia). Azactam voidaan liuottaa 5 % tai 10 % glukoosi-infuusionesteeseen, 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteeseen, Ringerin infuusionesteeseen tai Ringerin asetaattiin. Liuos on annettava potilaalle tasaisesti 20 - 60 minuutin infuusiona.

Valmis liuokset ovat käytetystä liuottimesta ja pitoisuudesta riippuen värittömiä tai kellertäviä. Väri voi muuttua liuoksen seistessä lievästi punertavaksi. Liuoksen pH on 4,5 - 6, riippuen liuottimesta ja tilavuudesta.

Käyttövalmiiseen Azactam-infuusionesteeseen, jossa on 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusionestettä, voidaan lisätä klindamysiinifosfaattia, gentamisiinisulfaattia, tobramysiinisulfaattia, kefatsoliinatriumia tai ampicilliinatriumia (ks. kohta 6.3) klinisinä annoksina.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb AB
Box 1172

171 23 Solna
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10819

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.1992 / 05.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.5.2018