

# 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.

Antibiottihoidon 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 pidentyneen eliminaatioajan kompensoimiseksi. Aluksi on kuitenkin aina annettava normaali annos.

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

<sup>1)</sup> Taulukkoa voidaan käyttää, kun suoria määrityksiä ei ole.

<sup>2)</sup> 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 verenkuivan 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 antibiootihoido 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 antikoagulaatiotaso 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 mikro-organismien, 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 tromboplastiiniaikaa 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 sikiötoksisuutta 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 lapseen 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 %).

<b>Infektiot</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/100$ )	Vaginiitti, emättimen kandidoosi.
<b>Veri ja imukudos</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Pansytopenia <sup>a</sup> , trombositopenia, trombosytoosi, trombositemia, leukosytoosi, neutropenia, anemia, eosinofilia, pidentynyt trombotoplastiiniaika ja pidentynyt aktivoitu partiaalinen trombotoplastiiniaika. Positiivinen Coombsin koe <sup>a</sup> .

<b>Immuunijärjestelmä</b> Tuntematon	Anafylaktinen reaktio.
<b>Psyykkiset häiriöt</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Sekavuustila, unettomuus.
<b>Hermosto</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Tuntematon	Kouristukset <sup>a</sup> , parestesia, huimaus, päänsärky. Enkefalopatia (sekavuus, tajunnan häiriöt, epilepsia, liikehäiriöt).
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Pyöräytys, korvien soiminen.
<b>Silmät</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Diplopia.
<b>Verisuonisto</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Tuntematon	Hypotensio, verenvuoto. Laskimotulehdus, tromboflebiitti, kuumat aallot.
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Tuntematon	Hengityksen vinkuminen, hengenahdistus, aivastelu, nenän tukkoisuus. Bronkospasmi
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )  Tuntematon	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, pseudomembraanikoliitti <sup>a</sup> , pahanhajainen 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.
<b>Maksa ja sappi</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )  Tuntematon	Hepatiitti, keltaisuus.  Transaminaasiarvojen* ja veren alkalisen fosfataasin* nousu.
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b> Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) Tuntematon	Verenvuototaipumuksen lisääntyminen. Ihottuma, petekiat, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermiksen nekrolyysi <sup>a</sup> , angioedeema, runsas hikoilu, purppura, urtikaria, kutina, kasvojen ja kaulan punoitus.
<b>Munuaiset ja virtsatie</b> Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu.
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Lihaskipu.
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Rintojen aristus.

<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )  Tuntematon	Rintakipu, kuume, voimattomuus, yleinen huonovointisuus, heikkous. Epämiellyttävä tunne pistoskohdassa.
<b>Tutkimukset</b> Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	EKG-muutokset.

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

<sup>a</sup> Katso kohta 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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-hemofiltration 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 ydinrakenteessaan 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 morganii</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 beetalaktamaasien 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 laboratoriosta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun 1 gramman kerta-annoksia annettiin 30 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona, seerumipitoisuudeksi mitattiin 90 mg/l ja 2 gramman kerta-annoksella vastaavasti 204 mg/l. Seuraavat seerumipitoisuudet saatiin 3 minuuttia kestäväenä 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.

Samansuuruisten laskimonsisäisten tai lihaksensisäisten annoksien jälkeen mitattiin toisiaan vastaavat seerumipitoisuudet tunnin kuluttua infuusiosta tai injektiosta.

### 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 dialyysinesteeseen, 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 lääkettä annostellaan peräkkäin saman infuusioletkun kautta, letku on huuhtottava 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 säilytettyinä tai 24 tunnin kuluessa jääkaapissa (2-8°C) säilytettyinä.

*Infuusioliuokset:* Liuokset, jotka sisältävät enintään 20 mg/ml atstreonaamia (= 1 g/vähintään 50 ml), tulee käyttää 12 tunnin kuluessa, jos niitä on säilytetty alle 25 °C:ssä, tai 24 tunnin kuluessa, jos niitä on säilytetty jääkaapissa (2-8 °C).

Infuusioliuokset, jotka sisältävät atstreonaamia ja ampisilliinatriumia 5 % glukoosi-infusionesteessä, 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 pakkaus koko

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 injektio-nesteisiin käytettävää vettä tai isotonista natriumkloridi-injektio-nestettä/1 g atstreonaamia. Ravista voimakkaasti. Annos on ruiskutettava syvälle suureen lihasmassaan.

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

*Liuos laskimonsisäiseen infuusioon:* Lisää vähintään 3 ml injektio-nesteisiin 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-infusionesteeseen, 0,9 % natriumkloridi-infusionesteeseen, Ringerin infusionesteeseen 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 - 6,0 riippuen liuottimesta ja tilavuudesta.

Käyttövalmiiseen Azactam-infusionesteeseen, jossa on 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infusionestettä, voidaan lisätä klindamysiinifosfaattia, gentamisiinisulfaattia, tobramysiinisulfaattia, kefatsoliinatriumia tai ampisilliinatriumia (ks. kohta 6.3) klinisissä 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**

4.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

AZACTAM® pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aztreonam 1 g eller 2 g.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Azactam är ett vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra infektioner orsakade av aeroba gramnegativa bakterier som är känsliga för aztreonam men resistenta mot sedvanlig medicinerings.

Vid behandling med antibiotika ska hänsyn tas till antibiotikaresistens samt officiella och lokala riktlinjer för lämplig användning av antimikrobiell behandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Azactam kan ges intravenöst eller som intramuskulär injektion. Intravenös injektion rekommenderas för patienter som behöver engångsdoser större än 1 g eller patienter med bakteriell septikemi, lokaliserad, parenkymal abscess (t.ex. intra-abdominell abscess), peritonit eller andra svåra systemiska eller livshotande infektioner. Maximal rekommenderad dos är 8 g per dygn.

#### ***Vuxna:***

Infektion	Dos	Dosintervall
Övre eller komplicerade nedre urinvägsinfektioner	0,5–1 g	8 eller 12 timmar
Måttligt svåra systemiska infektioner	1–2 g	8 eller 12 timmar
Svåra systemiska infektioner och livshotande infektioner	2 g	6 eller 8 timmar

En engångsdos på 1 g aztreonam som intramuskulär injektion är effektiv vid behandling av akut okomplicerad gonorré och akut okomplicerad cystit.

Eftersom infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* är allvarliga, rekommenderas en dosering på 2 g var 6:e eller 8:e timme vid behandling av systemiska infektioner, åtminstone initialt. Azactam kan då eventuellt kombineras med en aminoglykosid för synergistisk effekt.

#### ***Pediatrik population:***

Normaldos för barn äldre än en vecka är 30 mg/kg var 6:e eller 8:e timme. Vid svåra infektioner hos barn 2 år eller äldre rekommenderas 50 mg/kg var 6:e eller 8:e timme. Vid infektioner orsakade av *P.*

*aeruginosa* rekommenderas 50 mg/kg var 6:e eller 8:e timme för alla patienter.

Högsta dagliga dosen för pediatrika patienter får inte överskrida den högsta rekommenderade dagliga dosen för vuxna.

Vid initial behandling av allvarliga infektioner av okänd etiologi bör Azactam, i väntan på odlings- och känslighetssvar, ges tillsammans med ett antibiotikum med effekt på grampositiva och/eller anaeroba bakterier. Vid septikemi av annat ursprung än urinvägarna bör aztreonam kombineras med ett antibiotikum med effekt på grampositiva aeroba bakterier.

### Dosjustering

**Nedsatt njurfunktion:** Halveringstiden av aztreonam i serum är längre hos patienter med övergående eller bestående njurfunktionsnedsättning. För att kompensera för den längre elimineringstiden ska dosen reduceras enligt följande tabell. Initialt ges dock alltid normal dos.

Kreatininclearance ml/min/1,73m <sup>2</sup> <sup>1)</sup>	Serumkreatinin µmol/l	Rekommenderad underhållsdos <sup>2)</sup>
> 30	< 200	normal dos
10–30	200–400	1/2 normaldos
< 10	> 400	1/4 normaldos

<sup>1)</sup> Tabellen kan användas då direkta mätningar ej föreligger.

<sup>2)</sup> Samma dosintervall som vid normal njurfunktion (d.v.s. 6, 8 eller 12 timmar). Patienter med allvarliga och livshotande infektioner som genomgår hemodialys tillföres dessutom 1/8 av den initiala dosen efter varje dialys.

**Nedsatt leverfunktion:** En dosreduktion på 20–25 % rekommenderas för långtidsbehandling av patienter med kronisk leversjukdom med cirros, särskilt i fall av alkoholrelaterad cirros och när njurfunktionen också är nedsatt.

### **Äldre**

Njurstatus är den viktigaste faktorn för bestämning av dos hos äldre, som ofta har nedsatt njurfunktion. Användning av serumkreatininvärden kan leda till överskattning av njurfunktionen. Därför ska, som med all antibiotika som elimineras via njurarna, uppskattning av kreatininclearance göras med lämplig anpassning av dosen som följd.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Allergiska reaktioner**

Även om preliminära data visar att patienter med dokumenterad överkänslighet mot penicillin inte reagerar mot Azactam ska dock tills vidare patienter som haft anafylaktiska eller urtikariella reaktioner mot preparat av samma typ och liknande kemisk struktur, såsom penicilliner eller cefalosporiner, behandlas med stor försiktighet. Om en allergisk reaktion uppstår ska behandlingen avbrytas och lämplig symtomatisk behandling påbörjas. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner kan det vara nödvändigt att ge adrenalin eller iaktta andra akuta åtgärder.

#### **Nedsatt njur-/leverfunktion**

Tillståndet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion måste följas upp regelbundet, eftersom erfarenheten av behandling av sådana patienter är begränsad. Njurstatus är den viktigaste faktorn för bestämning av dos hos äldre (se även avsnitt 4.2 för information om dosjustering).

Behandling med betalaktamer, inklusive aztreonam, kan orsaka enkefalopati (t.ex. förvirring, nedsatt medvetandegrad, epilepsi, rörelsestörningar), särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion och i samband med betalaktamöverdosering.

### **Allvarliga blodsjukdomar/hudsymtom**

Allvarliga blodsjukdomar (bl.a. pancytopeni) och hudsymtom (bl.a. toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats vid användning av aztreonam. Vid kraftigt påverkat blodstatus och allvarliga hudförändringar bör behandlingen med aztreonam avbrytas.

### **Konvulsioner**

Fall av konvulsioner vid behandling med betalaktamer, inklusive aztreonam, har rapporterats sällan (se avsnitt 4.8).

### ***Clostridium difficile*-associerad diarré**

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) kan förekomma vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive Azactam, och kan variera i svårhetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Patienter med diarré ska därför följas upp noggrant med avseende på CDAD. Noggrann medicinsk anamnes är nödvändig eftersom fall av CDAD har rapporterats inträffa t.o.m. över två månader efter behandling med antibakteriella medel. Om CDAD misstänks eller bekräftas bör om möjligt pågående antibiotikabehandling som inte är riktat mot *Clostridium difficile*, sättas ut. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

### **Förlängd protrombintid/ökad effekt av orala antikoagulantia**

Förlängd protrombintid har vid sällsynta tillfällen rapporterats hos patienter som behandlats med aztreonam. Ökad effekt av orala antikoagulantia har rapporterats vid ett flertal tillfällen hos patienter som behandlats med antibiotika, inklusive betalaktamer. Allvarliga infektioner och inflammationer, såväl som patientens ålder och allmänna tillstånd, verkar vara riskfaktorer. Patienter som ordinerar samtidig behandling med antikoagulantia måste följas upp regelbundet. Dosjustering av orala antikoagulantia kan bli nödvändigt för att upprätthålla önskad nivå av koagulationshämmning (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### **Samtidig användning av aminoglykosider**

Om aminoglykosider används samtidigt med aztreonam, särskilt vid höga doser eller vid förlängd behandling, bör njurfunktionen övervakas på grund av den potentiellt nefrotoxiska och ototoxiska effekten hos aminoglykosidantibiotika.

### **Tillväxt av resistent mikroorganismer**

Användning av antibiotika kan främja tillväxt av resistent mikroorganismer, såsom grampositiva bakterier och svamp. Skulle superinfektion förekomma under behandling bör lämpliga motåtgärder sättas in.

### **Pediatrik population**

Data på säkerhet och effekt hos nyfödda yngre än en vecka saknas. Användning av Azactam till denna population måste övervägas noggrant.

### **Arginin**

Azactam för injektion innehåller arginin. Studier har visat att det arginin som administreras med Azactam kan orsaka ökade serumnivåer av arginin, insulin och indirekt bilirubin hos spädbarn med låg födelsevikt. Följderna av exponeringen för denna aminosyra under behandling av nyfödda är inte fastställda.

### **Interferens med serologisk provtagning**

Ett positivt direkt eller indirekt Coombs test kan fås under behandling med aztreonam.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Förlängd tromboplastintid i samband med oral antikoagulantibehandling.

Samtidig administrering av probenecid eller furosemid med aztreonam orsakar kliniskt icke-signifikanta öknings av serumnivåer av aztreonam.

På grund av induktion av betalaktamaser har vissa antibiotika (t.ex. cefoxitin och imipenem) visats orsaka antagonism med många betalaktamer, inklusive aztreonam, för vissa gramnegativa aeroba bakterier såsom *Enterobacter*- och *Pseudomonas*-arter.

Patienter som ordinerats samtidig behandling med antikoagulantia måste följas upp på adekvat sätt. Dosjustering av orala antikoagulantia kan bli nödvändigt för att upprätthålla önskad nivå av koagulationshämmning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Aztreonam passerar genom placentan och in i den fetala cirkulationen.

Tillräckliga och kontrollerade data saknas om användning under graviditet. Studier på råttor och kanin som fick dagliga doser upp till 5–15 gånger större än motsvarande doser för människa, visade inte några tecken på embryo- eller fostertoxicitet eller teratogenicitet. Djurstudier är inte alltid prediktiva för påverkan på människa och därför ska aztreonam användas under graviditet endast om det är klart nödvändigt.

##### Amning

Aztreonam utsöndras i bröstmjölk i koncentrationer under 1 % av koncentrationerna i moderns serum. Aztreonam påverkar sannolikt inte barnet med terapeutiska doser, men tillfälligt amningsavbrott ska övervägas under behandling med aztreonam.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier med avseende på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har genomförts. Detta läkemedel kan dock ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, om patienten utvecklar encefalopati (se avsnitt 4.4 och 4.9).

#### 4.8 Biverkningar

I tabellen nedan är biverkningarna indelade i organsystem enligt MedDRA-systemets klassificering efter frekvens, vilken definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligast förekommande biverkningarna är lokala reaktioner på injektionsstället såsom flebit/tromboflebit vid intravenös injektion (ca 2 %) samt obehag eller lätt smärta vid intramuskulär injektion (2,4 %).

<b>Infektioner och infestationer</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/100$ )	Vaginit, vaginal candidiasis.
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Pancytopeni <sup>a</sup> , trombocytopeni, trombocytos, trombocytemi, leukocytos, neutropeni, anemi, eosinofili, ökad tromboplastintid och ökad aktiverad partiell tromboplastintid. Positiv Coombs test <sup>a</sup> .

<b>Immunsystemet</b> Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion.
<b>Psykiska störningar</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Konfusion, sömnlöshet.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Ingen känd frekvens	Konvulsioner <sup>a</sup> , parestesier, yrsel, huvudvärk. Encefalopati (förvirring, nedsatt medvetandegrad, epilepsi, rörelsestörningar).
<b>Öron och balansorgan</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Vertigo, tinnitus.
<b>Ögon</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Diplopi.
<b>Blodkärl</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Ingen känd frekvens	Hypotoni, blödning. Flebit, tromboflebit, värmevallningar.
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Ingen känd frekvens	Väsande andning, andnöd, nysning, nästäppa. Bronkospasm
<b>Magtarmkanalen</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )  Ingen känd frekvens	Blödning i magtarmkanalen, pseudomembranös kolit <sup>a</sup> , dålig andedräkt. Diarré och pseudomembranös kolit orsakade av <i>Clostridium difficile</i> , om läkemedlet ges tillsammans med andra antibiotika eller cytostatika.  Magsmärtor, munsår, illamående, kräkning, diarré, smakförändringar.
<b>Lever och gallvägar</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )  Ingen känd frekvens	Hepatit, gulsot.  Stegring av transaminaser* och alkaliska fosfataser*.
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) Ingen känd frekvens	Ökad blödningsbenägenhet. Hudutslag, petekier, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys <sup>a</sup> , angioödem, hyperhidros, purpura, urtikaria, klåda, rodnad av ansikte och hals.
<b>Njurar och urinvägar</b> Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Ökad kreatininkoncentration i blodet.
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Muskelvärk.
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Ömhet i bröstet.
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Ingen känd frekvens	Bröstsmärtor, feber, asteni, allmän sjukdomskänsla, kraftlöshet. Obehag vid injektionsstället.
<b>Undersökningar</b> Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	EKG-förändringar.

\* Vanligtvis övergående under behandling och utan uppenbara tecken och symtom av dysfunktion i lever och gallvägar.

<sup>a</sup> Se avsnitt 4.4.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Behandling med betalaktamer, inklusive aztreonam, kan orsaka encefalopati (t.ex. förvirring, nedsatt medvetandegrad, epilepsi, rörelsestörningar), särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion och i samband med betalaktamöverdosering.

Aztreonam kan elimineras från serum med hemodialys och/eller peritonealdialys. Det har visat sig att aztreonam också kan elimineras från serum med kontinuerlig arteriovenös hemofiltration.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Monobaktamer, ATC-kod: J01DF01

Aztreonam är det första antibiotikumet ur gruppen monobaktamer. Aztreonam är ett fullständigt syntetiskt, monocykliskt antibiotikum som tillhör betalaktamer och som har en baktericid effekt mot flera gramnegativa aeroba bakterier. Till skillnad från andra betalaktamantibiotika har monobaktamer endast en betalaktamring i sin grundstruktur, och ursprungligen utvanns de ur *Chromobacterium violaceum*.

Den baktericida effekten hos aztreonam baserar sig på en stark affinitet till PBP3-proteiner, vilket leder till en hämning av den bakteriella cellväggsyntesen. Aztreonam bevarar sin antimikrobiska effekt vid varierande pH-nivåer både i serum hos människa och under anaeroba omständigheter.

#### Antibakteriellt spektrum

Känsliga	<i>Citrobacter</i> -arter, <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> -arter, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella</i> -arter, <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , övriga <i>Proteus</i> -arter, <i>Providencia</i> -arter, <i>Salmonella</i> -arter, <i>Serratia</i> -arter, <i>Shigella</i> -arter och <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Aeromonas</i> -arter
Intermediära	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Resistenta	Grampositiva bakterier, såsom enterokocker, stafylokocker, streptokocker. <i>Acinetobacter</i> -arter <i>Burkholderia cepacia</i> och <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaeroba bakterier, såsom <i>Clostridium difficile</i>



**MIC (µg/ml)**

≤ 8 (S) Känslig

16 (I) Intermediär

≥ 32 (R) Resistent

		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

Aztreonam påverkar normal tarmflora i mycket ringa grad. I djurmodeller observerades inte *Clostridium difficile* eller dess cytotoxin efter administrering av aztreonam. Aztreonam har synergieffekt mot gramnegativa baciller, även *P. aeruginosa*, när det kombineras med aminoglykosidantibiotika. Aztreonam har också visat sig vara effektivt *in vitro* mot *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* och *Neisseria gonorrhoeae*, vilka producerar betalaktamas.

Aztreonam hydrolyseras inte av plasmidmedierade och kromosomalt medierade betalaktamaser som är vanliga bland gramnegativa baciller. Aztreonam har även en mild inducerande effekt på kromosomala, inducerbara betalaktamaser som produceras av sjukhusbakterier, såsom *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, indolpositiv *Proteus* och *P. aeruginosa*. Resistensen mot aztreonam hos patogena gramnegativa bakterier isolerade i Europa är låg och ännu mer sällsynt i norra Europa. De här uppgifterna kan kontrolleras via lokala mikrobiologiska laboratorium.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**Absorption

Efter en engångsdos av 1 g och 2 g given som intravenös infusion under 30 minuter erhöles omedelbart efter infusionen serumnivåer på 90 respektive 204 mg/l.

Efter en engångsdos given som 3 minuters intravenös injektion erhöles följande serumkoncentrationer hos personer med normal njurfunktion:

Tid efter injektion	Koncentration (mg/l) efter en dos av	
	1 g	2 g
5 minuter	125	242
1 timme	49	91
4 timmar	13	26
8 timmar	3	6

Efter intramuskulär injektion erhöles maximal koncentration i serum efter ca en timme. Lika stora doser givna intravenöst eller intramuskulärt ger jämförbara serumkoncentrationer en timme efter avslutad injektion respektive infusion.

Distribution

Serumproteinbindningen av aztreonam var i genomsnitt 55 % och oberoende av dos.

Efter en 30 minuters engångsinfusion av 1 g erhöles en urinkoncentration på 3500 mg/l efter 2 timmar.

Intramuskulär administrering gav efter 2 timmar urinkoncentrationer på ca 1200 mg/l och efter 6–8 timmar 470 mg/l.

Metabolism

Ca 6 % av dosen återfinns i urinen som en mikrobiologiskt inaktiv metabolit med en öppen betalaktamring.

## Eliminering

Aztreonam utsöndras i urinen genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Hos friska individer är halveringstiden i serum 1,5–2 timmar och ca 65 % återfinns i oförändrad form i urinen inom 8 timmar efter administration. Utsöndringen via galla är negligerbar.

## Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Vid nedsatt njurfunktion ökar halveringstiden i serum och är vid måttlig nedsättning (kreatininclearance 30–55 ml/min) ca 4 timmar, vid kraftig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance 10–30 ml/min) ca 5 timmar och vid anuri ca 8 timmar.

Vid kraftigt nedsatt leverfunktion kan halveringstiden öka till ca 3 timmar.

Hos barn varierar kinetiken med åldern och halveringstiden ökar till drygt 2 timmar hos barn under 2 år.

Vid administrering av aztreonam till patienter i peritonealdialys nås terapeutiska koncentrationer i serum om preparatet ges i dialysvätska och terapeutiska koncentrationer i dialysvätska om det ges parenteralt. Penetrationen till perifera kompartiment är god.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Långtids karcinogenicitetsstudier på djur har inte genomförts. Studier av genetisk toxicitet visade inga tecken på mutagen potential. Reproduktionsstudier visade inga tecken på minskad fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

L-arginin.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Aztreonam är inkompatibelt med metronidazol. Kompatibilitetsdata med övriga läkemedel saknas. Då Azactam och ett annat läkemedel ska ges i intermittent infusion via gemensam slang bör denna spolas igenom före och efter Azactam-dosen med en lämplig infusionsvätska kompatibel med båda läkemedlen. Dessa får ej ges samtidigt.

### **6.3 Hållbarhet**

*Pulver till injektions-/infusionsvätska:* 3 år.

*Injektionslösningar:* Ur mikrobiologisk synpunkt ska injektionslösningar användas inom 12 timmar om de förvarats vid högst 25 °C eller inom 24 timmar om de förvarats i kylskåp (vid 2–8 °C).

*Infusionslösningar:* Lösningar som innehåller högst 20 mg/ml aztreonam (= 1 g per minst 50 ml) ska användas inom 12 timmar om de förvarats vid högst 25 °C eller inom 24 timmar om de förvarats i kylskåp (2–8 °C).

Infusionslösningar som innehåller aztreonam och ampicillinnatrium i 5 % glukos-infusionsvätska är hållbara endast två timmar vid högst 25 °C.

Om preparaten inte används genast efter beredning är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

Injektionsflaskorna är avsedda för engångsbruk och överbliven lösning ska kasseras.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av glas som innehåller ett vitt pulver. Förpackningar om 1 g och 2 g.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Lösningarna ska beredas aseptiskt.

*Lösning för intramuskulär injektion:* Tillsätt minst 3 ml vatten för injektionsvätskor eller isoton natriumklorid-injektionsvätska per 1 g aztreonam. Omskakas väl. Injektionen bör ges djupt intramuskulärt.

*Lösning för intravenös injektion:* Tillsätt 6–10 ml vatten för injektionsvätskor per 1 g aztreonam. Omskakas väl. Dosen injiceras intravenöst under 3–5 minuter.

*Lösning för intravenös infusion:* Tillsätt minst 3 ml vatten för injektionsvätskor per 1 g aztreonam. Omskakas väl. Denna stamlösning spädes sedan ytterligare till en koncentration av högst 20 mg/ml (minst 50 ml/g aztreonam) med lämplig infusionsvätska. Azactam kan blandas i 5 % eller 10 % glukos-infusionsvätska, 0,9 % natriumklorid-infusionsvätska samt Ringer-lösning eller Ringer-acetat. Lösningen infunderas i jämn takt under 20–60 minuter.

Färdiga lösningar är färglösa eller svagt gula beroende på lösningsmedel och koncentration, och kan bli rosafärgade vid förvaring. pH varierar mellan 4,5 och 6,0 beroende på lösningsmedel och volym.

Klindamycinfosfat, gentamicinsulfat, tobramycinsulfat, cefazolinnatrium eller ampicillinnatrium i kliniskt använda doser kan sättas till i färdigberedda infusionslösningar med Azactam i 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bristol-Myers Squibb AB  
Box 1172  
171 23 Solna  
Sverige

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10819

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

18.11.1992 / 05.11.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.11.2021