

Склад

діюча речовина: азтреонам;

1 флакон містить азтреонаму 1 г;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий кристалічний порошок без запаху.

Фармакотерапевтична група

Антимікробні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01D F01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Азтреонам є моноциклічним бета-лактамним антибіотиком, що має потужну бактерицидну активність проти широкого спектра грамнегативних аеробних збудників. На відміну від більшості бета-лактамних антибіотиків він не є індуктором активності бета-лактамази *in vitro*. Азтреонам, зазвичай, активний *in vitro* проти тих резистентних аеробних мікроорганізмів, чиї бета-лактамази гідролізують інші антибіотики.

Фармакокінетика.

Одноразові 30-хвилинні внутрішньовенні інфузії 0,5 г, 1,0 г та 2,0 г у здорових добровольців призводили до пікових рівнів у сироватці крові 54, 90 і 204 мг/л, а одноразові 3-хвилинні внутрішньовенні ін'єкції однакових доз призводили до пікових рівнів 58, 125 та 242 мг/л. Пікові концентрації азтреонаму досягаються приблизно через годину після внутрішньом'язового введення. Після ідентичних одноразових внутрішньом'язових або внутрішньовенних доз концентрацію в сироватці крові через 1 годину можна порівняти (через 1,5 години від початку внутрішньовенних інфузій) з аналогічними схилами концентрації в сироватці крові.

Період напіввиведення азтреонаму із сироватки крові в середньому становив 1,7 години у пацієнтів з нормальною функцією нирок, незалежно від дози та шляху введення. У здорових добровольців 60-70 % одноразової внутрішньом'язової або внутрішньовенної дози виводилося із сечею протягом 8 годин, а через 12 годин виведення практично завершилось.

Показання

Призначається для лікування інфекцій, спричинених чутливими аеробними грамнегативними мікроорганізмами:

- Інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит та цистит (початковий та рецидивуючий), безсимптомна бактеріурія, викликана у тому числі збудниками, резистентними до аміноглікозидів, цефалоспоринових або пеніцилінів.
- Гонорея: гостра неускладнена уrogenітальна або аноректальна інфекція, викликана штамами *N. gonorrhoeae*, що продукують або не продукують бета-лактамазу.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт та легеневі інфекції у пацієнтів із муковісцидозом.
- Бактеріємія/септицемія.
- Менінгіт, викликаний *Haemophilus influenzae* або *Neisseria meningitidis*. Оскільки азтреонам впливає лише на грамнегативні

мікроорганізми, його не слід призначати лише як початкову сліпу терапію, проте його можна застосовувати разом з антибіотиком, активним проти грампозитивних мікроорганізмів, поки не будуть відомі результати тестів на чутливість.

- Інфекції кісток та суглобів.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин, у тому числі інфекції, що пов'язані з післяопераційними ранами, виразками та опіками.
- Внутрішньочеревні інфекції: перитоніт.
- Гінекологічні інфекції: запалення органів малого таза, ендометрит та параметрит.

Азеонам показаний для підтримуючої терапії при хірургічному втручанні при лікуванні інфекцій, викликаних чутливими організмами, включаючи абсцеси, інфекції, які ускладнюють перфорації порожнистих органів, шкірні інфекції та інфекції серозних поверхонь.

Необхідно провести бактеріологічні дослідження для визначення причинних мікроорганізмів та їх чутливості до азтреонаму. Терапія може призначатися до отримання результатів чутливості.

У пацієнтів із ризиком інфікування нечутливими патогенними мікроорганізмами слід проводити додаткову терапію антибіотиками одночасно з Азеонамом для забезпечення охоплення широкого спектра перед тим, як ідентифікувати та визначити результати сприйнятливості причинних мікроорганізмів. На підставі цих результатів необхідно продовжити відповідну антибактеріальну терапію.

Пацієнти із серйозними *Pseudomonas* інфекціями можуть одночасно отримувати лікування Азеонамом та аміноглікозидом через їх синергічну дію. Якщо для таких пацієнтів призначається така одночасна терапія, то тести на сприйнятливість слід проводити *in vitro* для визначення активності при комбінованій терапії. Під час аміноглікозидної терапії застосовується звичайний моніторинг рівнів сироватки крові та функції нирок.

Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Азтреонам протипоказаний під час вагітності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Одночасне застосування пробенециду або фуросеміду та азтреонаму викликає клінічне незначне підвищення рівня азтреонаму в сироватці крові.

Внаслідок індукції бета-лактамаз певні антибіотики (наприклад, цефокситин, імipенем), як виявилось, спричиняють антагонізм з багатьма бета-лактамами, включаючи азтреонам, для деяких грамнегативних аеробів, таких як *Enterobacter species* та *Pseudomonas species*.

При одночасному застосуванні антикоагулянтів слід проводити відповідний моніторинг. Для підтримання бажаного рівня антикоагуляції може знадобитися коригування дози пероральних антикоагулянтів.

Фармакокінетичні дослідження з одноразовою дозою не показали суттєвої взаємодії між азтреонамом та гентаміцином, цефрадином, кліндаміцином або метронідазолом.

На відміну від антибіотиків широкого спектра, азтреонам не впливає на нормальну анаеробну кишкову флору. Про жодні дисульфірамоподібні реакції із вживанням алкоголю не повідомлялося.

Особливості щодо застосування

Алергічні реакції

Необхідно з обережністю призначати як антибіотики, так і інші лікарські засоби пацієнтам, які мають в анамнезі алергічні реакції на структурно споріднені сполуки. У разі виникнення алергічної реакції необхідно припинити прийом препарату та розпочати відповідну підтримувальну терапію. Тяжкі реакції гіперчутливості можуть вимагати введення адреналіну та здійснення інших невідкладних заходів. Відповідні дослідження не показали значної перехресної чутливості між азтреонамом та антитілами до пеніцилінів або цефалоспоринів. Частота гіперчутливості до азтреонаму в клінічних випробуваннях була низькою, проте до отримання додаткових результатів дослідження слід дотримуватися обережності для пацієнтів, які мають в анамнезі гіперчутливість до бета-лактамних антибіотиків.

Ниркова/печінкова недостатність

Як і у випадку з іншими бета-лактамами, при застосуванні азтреонаму повідомлялося про енцефалопатію (наприклад, сплутаність свідомості, порушення свідомості, епілепсія, порушення руху), особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок та у поєднанні з передозуванням бета-лактамами.

Пацієнтам із порушеннями печінкової та ниркової функції рекомендується проводити відповідний моніторинг під час терапії.

Серйозні розлади з боку крові/шкіри

При застосуванні азтреонаму повідомлялося про серйозні розлади з боку крові (включаючи панцитопенію) та шкіри (включаючи токсичний епідермальний некроліз). У разі серйозних змін на шкірі та у гемограмі рекомендується припинити застосування азтреонаму.

Судоми

Під час лікування бета-лактамами, включаючи азтреонам, зрідка повідомлялося про судоми.

Clostridium difficile асоційована діарея

Clostridium difficile асоційована діарея (КДАД) спостерігалася при застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи азтреонам, і може відрізнятися по тяжкості від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. КДАД слід враховувати у всіх пацієнтів, які страждають на діарею після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний перегляд історії хвороби, оскільки КДАД, як повідомлялося, спостерігається через 2 місяці після введення антибактеріальних засобів. Якщо КДАД підозрюється чи є підтвердженою, то подальше застосування антибіотиків, що не спрямоване проти *C. difficile*, можна припинити. Не слід вводити лікарські засоби, які пригнічують кишкову перистальтику.

Супутня терапія іншими антимікробними препаратами та азтреонамом рекомендується як початкова терапія для пацієнтів, які мають ризик інфікування патогенами, нечутливими до азтреонаму.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, при лікуванні легеневих загострень у хворих на муковісцидоз, в той час, коли зазвичай відзначається клінічне поліпшення, досягнути тривалої ерадикації бактерій не вдається.

Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів

Терапія препаратом може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, включаючи грампозитивні мікроорганізми та грибки. У разі виникнення суперінфекції під час терапії слід вжити відповідних заходів. У порівняльних дослідженнях кількість пацієнтів, які лікувалися від суперінфекції, була такою ж, як і в контрольній групі препаратів.

Подовження протромбінового часу/підвищення активності пероральних антикоагулянтів

Подовження протромбінового часу рідко спостерігалось у пацієнтів, яким вводили азтреонам. Крім того, у пацієнтів, які отримували антибіотики, включаючи бета-лактами, були зареєстровані численні випадки підвищення активності пероральних антикоагулянтів. Тяжкі інфекції або запалення, а також вік та загальний стан хворого є

факторами ризику. При одночасному застосуванні антикоагулянтів слід проводити відповідний моніторинг. Для підтримання бажаного рівня антикоагуляції може знадобитися коригування дози пероральних антикоагулянтів.

Супутнє застосування з аміноглікозидами

Якщо аміноглікозиди застосовуються одночасно з азтреонамом, особливо при прийомі високих початкових доз, або при тривалій терапії, то слід контролювати функцію нирок через потенційну нефротоксичність і ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків.

Аргінін

Азтреонам для ін'єкції містить аргінін. Дослідження у новонароджених з низькою масою тіла показали, що аргінін, введений у складі азтреонаму, може призвести до збільшення вмісту аргініну, інсуліну та непрямого білірубіну в сироватці крові. Наслідки впливу цієї амінокислоти під час лікування новонароджених не були повністю встановлені.

Вплив на результати серологічних тестів

Під час лікування азтреонамом може виникнути позитивний результат при прямій або непрямій пробі Кумбса.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Азтреонам протипоказаний під час вагітності. Азтреонам проникає у плаценту і потрапляє у кровообіг плода.

Адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося. Дослідження, проведені на вагітних щурах та кролях, при добових дозах до 15 введень та у 5 разів більших, ніж максимальна рекомендована доза для людини, не виявили жодних ознак ембріо- чи фетотоксичності або тератогенності. Оскільки дослідження в галузі

розмноження тварин не завжди співпадають з реакцією людини, азтреонам слід застосовувати під час вагітності лише у разі нагальної потреби.

Період годування груддю

Азтреонам потрапляє у грудне молоко у концентраціях, менших ніж 1 % від тих, що надходять у кров матері. Жінкам слід утримуватися від годування груддю під час проведення курсу терапії азтреонамом.

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

Жодних досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилося.

Спосіб застосування та дози

Внутрішньом'язова або внутрішньовенна ін'єкція, або внутрішньовенна інфузія

Азтреонам вводиться за допомогою глибокої ін'єкції у велику м'язову масу, таку як верхній квадрант сідничного м'яза або бічну частину стегна.

Дорослі

Діапазон доз азтреонаму становить від 1 до 8 г на добу у рівно розподілених дозах. Звичайна доза становить від 3 до 4 г на добу. Максимальна рекомендована доза - 8 г на добу. Дозування та спосіб введення повинні визначатися чутливістю збудників, тяжкістю інфекції та станом хворого.

Дозування: Дорослі

Тип інфекції ¹	Дозування	Частота (години)	Спосіб введення
---------------------------	-----------	------------------	-----------------

Інфекції сечовивідних шляхів	500 мг або 1 г	8 або 12	в/м або в/в
Гонорея/цистит	1 г	одна доза	в/м
Муковісцидоз	2 г	6 – 8	в/в
Помірно тяжкі системні інфекції	1 г або 2 г	8 або 12	в/м або в/в
Тяжкі системні інфекції або інфекції, які становлять загрозу для життя	2 г	6 або 8	в/м або в/в
Інші інфекції Або	1 г 2 г	8 12	в/м або в/в в/в
¹ Через тяжкий характер інфекцій, викликаних <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , рекомендується доза 2 г кожні 6 або 8 годин, принаймні для початкової терапії при системних інфекціях, викликаних цим мікроорганізмом.			

Внутрішньовенний спосіб введення рекомендується для пацієнтів, які потребують одноразових доз більше 1 г, або з бактеріальною септицемією, локалізованим паренхіматозним абсцесом (наприклад, внутрішньочеревним абсцесом), перитонітом, менінгітом або іншими тяжкими системними інфекціями або інфекціями, що загрожують життю.

Літні пацієнти

Стан нирок є основним фактором, що визначає дозування для людей літнього віку; ці пацієнти можуть мати знижену функцію нирок. Креатинін сироватки крові не може бути точним показником стану нирок. Тому, як і для всіх антибіотиків, що виводяться нирками, слід отримати оцінки кліренсу креатиніну та, при необхідності, корегувати дозу.

Літні пацієнти зазвичай мають кліренс креатиніну понад 30 мл/хв, тому повинні отримувати нормальну рекомендовану дозу. Якщо функція нирок нижча за цей рівень, схему дозування необхідно скорегувати.

Порушення функції нирок

Пролонговані концентрації азтреонаму в сироватці крові можуть спостерігатися у пацієнтів з транзитornoю або стійкою нирковою недостатністю, тому після звичайної початкової дози, дозування азтреонаму необхідно зменшити вдвічі для пацієнтів із рівнем креатиніну від 10 до 30 мл/хв/1,73 м².

Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв/1,73 м²), що знаходяться на гемодіалізі, спочатку слід вводити звичайну дозу. Підтримуюча доза має становити одну четверту частину звичайної початкової дози, яка призначається зі звичайним фіксованим інтервалом 6, 8 або 12 годин. Для серйозних інфекцій або інфекцій, що загрожують життю, крім підтримуючих доз, після кожного сеансу гемодіалізу слід вводити одну восьму частину початкової дози.

Порушення функції печінки

Для тривалого лікування пацієнтів із хронічними порушеннями функції печінки з цирозом рекомендується зменшити дозу на 20-25 %, особливо у випадках алкогольного цирозу та коли функція нирок також порушена.

Діти

Звичайна доза для пацієнтів старше одного тижня - 30 мг/кг кожні 6 або 8 годин. У випадку тяжких інфекцій пацієнтам віком від 2 років рекомендовано 50 мг/кг кожні 6 або 8 годин. Рекомендована доза для всіх пацієнтів при лікуванні інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*, становить 50 мг/кг кожні 6 – 8 годин.

Максимальна щоденна педіатрична доза не має перевищувати максимальну рекомендовану дозу для дорослих.

Інформація про дозування для новонароджених віком менше 1 тижня відсутня.

Відновлення

Азтреонам для ін'єкцій по 1 г випускається у флаконах по 20 мл.

Після додавання розчинника, вміст слід негайно і сильно струсити. Флакони відновленого азтреонаму не призначені для використання в кількох дозах, і будь-який невикористаний розчин з однієї дози має бути утилізований. Залежно від типу та кількості розчинника рН коливається від 4,5 до 7,5, а колір може варіювати від безбарвного до злегка жовто-солом'яного кольору, що може призвести до незначного рожевого відтінку при відстоюванні, однак це не впливає на його ефективність.

Для внутрішньом'язової ін'єкції: до кожного граму азтреонаму додають принаймні 3 мл води для ін'єкцій або 0,9 % натрію хлориду для ін'єкції і добре струшують.

<u>Розмір флакона</u>	<u>одноразової</u>	<u>Об'єм розчинника, який слід додати дози</u>
-----------------------	--------------------	--

0,5 г		1,5 мл
-------	--	--------

1,0 г		3,0 мл
-------	--	--------

Для внутрішньовенної ін'єкції: до вмісту флакона додають 6-10 мл води для ін'єкцій і добре струшують. Повільно вводять безпосередньо у вену протягом 3-5 хвилин.

Для внутрішньовенної інфузії:

Флакони: до кожного граму азтреонаму додають принаймні 3 мл води для ін'єкцій і добре струшують.

Розводять даний вихідний розчин за допомогою відповідного інфузійного розчину до кінцевої концентрації, меншої ніж 2 % мас./об. (щонайменше 50 мл розчину на грам азтреонаму). Інфузію слід вводити протягом 20-60 хвилин.

Відповідні інфузійні розчини включають у себе:

0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій;

5 % розчин глюкози для внутрішньовенної інфузії;

5 % або 10% манітол для внутрішньовенної інфузії;

лактат натрію для внутрішньовенної інфузії;

0,9 %, 0,45 % або 0,2 % розчин натрію хлориду та 5 % розчин глюкози для внутрішньовенної інфузії;

розчин Рінгера для ін'єкцій

розчин Хартмана для ін'єкцій.

Набір для регулювання об'єму введення може використовуватися для введення вихідного розчину азтреонаму в сумісний інфузійний розчин. Внаслідок застосування Y-труби для введення слід приділяти особливу увагу розрахованому об'єму розчину азтреонаму, необхідному для введення всієї дози.

Відновлення

Внутрішньовенні інфузійні розчини азтреонаму для ін'єкцій, приготовані з 0,9 % розчином хлориду натрію для ін'єкцій або 5 % глюкозою для внутрішньовенного введення, у ПВХ або скляній тарі, до яких додавали кліндаміцину фосфат, гентаміцину сульфат, тобраміцину сульфат або цефазолін натрію в концентраціях, які зазвичай застосовуються клінічно, зберігають свою стабільність протягом 24 годин у холодильнику (2-8 °C). Суміш ампіциліну натрію з азтреонамом у 0,9 % розчині хлориду натрію для ін'єкцій зберігає свою стабільність протягом 24 годин у холодильнику (2-8 °C); 5 % глюкоза для внутрішньовенного введення зберігає свою стабільність протягом 8 годин у холодильнику.

У разі, якщо азтреонам та метронідазол мають використовуватися разом, то їх слід вводити окремо, оскільки після зберігання розчинів, що

містять комбінації двох продуктів, спостерігається вишнево-червоний колір.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату у новонароджених молодше одного тижня обмежені, тому застосування даного препарату в цій популяції потребує ретельної оцінки.

Передозування

Використання терапії із застосуванням бета-лактамів, включаючи азтреонам, може спричинити енцефалопатію (наприклад, сплутаність свідомості, порушення свідомості, епілепсія, порушення руху), особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок та у поєднанні з передозуванням бета-лактамами.

Про випадки передозування не повідомлялося. При необхідності азтреонам може бути видалений із сироватки крові шляхом гемодіалізу та/або перитонеального діалізу. Також азтреонам може бути видалений із сироватки крові шляхом безперервної артеріовенозної гемофільтрації.

Побічні ефекти

Небажані реакції класифіковані за частотою та системно-органими класами. За частотою небажані реакції розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Системно-органный клас	Частота	Назва
------------------------	---------	-------

З боку крові та лімфатичної системи	Рідко	Панцитопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, лейкоцитоз, нейтропенія, еозинофілія, анемія, подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбoplastиного часу, позитивна реакція Кумбса
З боку органів слуху та лабіринту	Рідко	Вертиго, шум у вухах
З боку органів зору	Рідко	Диплопія
З боку шлунково-кишкового тракту	Рідко Частота невідома	Шлунково-кишкова кровотеча, псевдомембранозний коліт, запах із рота Біль у животі, виразки в роті, нудота, блювання, діарея, зміна смаку
Загальні розлади та реакції у місці введення	Рідко Частота невідома	Біль у грудях, гіпертермія, астенія, нездужання Дискомфорт у місці ін'єкції, слабкість, підвишена пітливість, біль у м'язах, підвищення температури тіла, тимчасові підвищення креатиніну в сироватці крові
З боку гепатобіліарної системи	Рідко Частота невідома	Гепатит, жовтяниця Підвищення рівня трансаміназ*, збільшення рівня лужної фосфатази в крові*

Інфекції та інвазії	Рідко	Вагініт, вагінальний кандидоз
З боку імунної системи	Частота невідома	Анафілактична реакція
Вплив на дослідження	Рідко	Зміни на електрокардіограмі
З боку скелетної мускулатури, сполучної тканини і кісток	Рідко	Міалгія
З боку нервової системи	Рідко Частота невідома	Судоми, парестезія, запаморочення, головний біль Дисгевзія Енцефалопатія (сплутаність свідомості, стан зміненої свідомості, епілепсія, порушення руху)
Психічні розлади	Рідко	Сплутаність свідомості, безсоння
З боку нирок та сечовидільної системи	Нечасто	Підвищення рівня креатиніну в крові
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Рідко	Нагрубання молочних залоз
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Рідко Частота невідома	Хрипи, диспное, чхання, закладеність носа Бронхоспазм

З боку шкіри та підшкірної клітковини	Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, гіпергідроз, петехії, пурпура, кропив'янка, висипання, свербіж
З боку серцево-судинної системи	Рідко Частота невідома	Гіпотензія, кровотеча Флебіт, тромбофлебіт, припливи

* Зазвичай зворотні під час терапії та без явних ознак або симптомів гепатобіліарної дисфункції.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Відновлений розчин зберігати при температурі 2-8 °С протягом 18 годин.

Несумісність

Азтреонам не слід змішувати з будь-яким іншим препаратом, антибіотиком або розчинником, за винятком тих, що перелічені в розділі «Спосіб застосування та дози».

У разі інтермітуючої інфузії азтреонаму та іншого препарату через загальну трубку, трубку слід промити до і після введення азтреонаму

будь-яким інфузійним розчином, сумісним з обома лікарськими розчинами. Препарати не повинні вводитися одночасно.

Упаковка

По 1 г препарату у скляному флаконі, що закривається гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком із компонентом «фліп-оф», по одному флакону в коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

"Венус Ремедіс Лімітед".

Адреса

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

Заявник

Ананта Медікеар Лтд.