

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Azactam, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 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 och lösningarna är färglösa till svagt gula, beroende på lösningsmedel och koncentration, och kan vid förvaring bli svagt rosafärgade. pH varierar mellan 4,5 och 6,0 beroende på lösningsmedel och volym.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azactam används när infektion med gramnegativa bakterier misstänks eller verifierats.

Pneumoni orsakad av aeroba gramnegativa bakterier.

Komplicerad nedre och övre urinvägsinfektion.

Urogenitala infektioner orsakade av gonokocker.

Allvarliga infektioner utgångna från lungor eller urinvägar.

Luftvägsinfektioner hos patienter med cystisk fibros.

4.2 Dosering och administreringsätt

Azactam kan ges intravenöst eller som intramuskulär injektion. Intravenös injektion rekommenderas för patienter som behöver en dos 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 dag.

Intramuskulär injektion: Injektionen bör ges djupt intramuskulärt.

Intravenös injektion: Lösningen injiceras intravenöst under 3-5 minuter.

Intravenös infusion: Lösningen infunderas i jämn takt under 20-60 minuter.

Vuxna

Vid måttligt svåra systemiska infektioner ges 1-2 g Azactam var 8:e till 12:e timme.

Vid komplicerade nedre urinvägsinfektioner kan dosen sänkas till 0,5-1 g var 8:e till 12:e timme. Vid akut okomplicerad urogenital gonokockinfektion och akut okomplicerad cystit ges 1 g som en intramuskulär engångsinjektion. Vid luftvägsinfektioner hos patienter med cystisk fibros ges 2 g var 6:e timme. Vid systeminfektioner, orsakade av exempelvis *Pseudomonas aeruginosa*, rekommenderas en dosering av 2 g var 6:e till 8:e timme,

åtminstone initialt. Azactam kan eventuellt kombineras med en aminoglykosid för synergistisk effekt.

Pediatrika patienter

Normaldos för barn äldre än en vecka är 30 mg/kg kroppsvikt var 6:e till 8:e timme. Vid systeminfektioner, orsakade av exempelvis *Pseudomonas aeruginosa*, och vid luftvägsinfektioner vid cystisk fibros hos barn 2 år eller äldre rekommenderas 50 mg/kg var 6:e till 8:e timme, eventuellt kombinerat med en aminoglykosid.

Högsta dagliga dosen för pediatrika patienter får inte överskrida den högsta rekommenderade 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 Azactam kombineras med ett antibiotikum med effekt på grampositiva aeroba bakterier.

Dosjustering

Nedsatt njurfunktion: Förhöjda serumnivåer av aztreonam kan förekomma hos patienter med övergående eller bestående njurfunktionsnedsättning. För att kompensera för den långsammare utsöndringen skall dosen reduceras enligt följande. Initialt ges dock alltid full dos.

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

- 1) Normogram kan användas då direkta mätningar ej föreligger.
- 2) 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 en viktig faktor för bestämning av dos hos äldre, som ofta har nedsatt njurfunktion. Användning av serumkreatininvärden ger inte alltid ett tillförlitligt mått utan kan innebära överskattning av njurfunktionen, särskilt hos äldre. 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 penicillinallergi inte reagerar mot Azactam skall dock tills vidare patienter som haft anafylaktiska eller urtikariella reaktioner mot penicilliner eller cefalosporiner behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.8). Om en allergisk reaktion uppstår, avbryt behandlingen och påbörja lämpliga motåtgärder.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion måste följas regelbundet, eftersom erfarenheten är begränsad (se även avsnitt 4.2 beträffande dosreduktion). Njurstatus är i hög grad avgörande för doseringen hos äldre.

Allvarliga blod- och hudsjukdomar

Allvarliga blod- och hudsjukdomar (vilka inkluderar pancytopeni respektive toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats vid användning av aztreonam. Vid kraftigt påverkat blodstatus och allvarliga hudförändringar bör behandlingen med aztreonam avbrytas (se avsnitt 4.8).

Konvulsioner

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

Clostridium difficile-associerad diarré

Diarré/pseudomembranös kolit 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 (se avsnitt 4.8). Patienter med diarré skall därför följas noggrant med avseende på CDAD. Noggrann medicinsk anamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats inträffa flera veckor efter administrering med antibakteriella medel. Om CDAD misstänks eller bekräftas bör om möjligt pågående antibiotikabehandling, som inte är riktat mot *Clostridium difficile*, sättas ut.

Fall av mild kolit kan svara på utsättande enbart, medan måttliga till allvarliga fall kan kräva aktiv behandling. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade i denna situation.

Förlängd protrombintid/ökad aktivitet av orala antikoagulantia

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

Samtidig användning med aminoglykosider

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

Tillväxt av resistenta mikroorganismer

Användning av antibiotika kan främja tillväxt av resistenta mikroorganismer, inklusive 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 är begränsad. Användning på denna population måste utvärderas noggrant.

Arginin

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

Samtidig administrering av probenecid eller furosemid med aztreonam orsakar kliniskt icke-signifikanta ökning 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 så som *Enterobacter* och *Pseudomonas species*.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Aztreonam passerar genom placentan och in i den fetala cirkulationen.

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data tyder inte på skadliga effekter vad gäller embryo-/fostertoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

Aztreonam bör endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att fördelen av behandling av modern överväger eventuell risk för fostret.

Amning

Aztreonam passerar över i modersmjölk i koncentrationer under 1 % av koncentrationerna i moderns serum. Tillfälligt amningsavbrott bör övervägas under behandling med aztreonam.

Fertilitet

Reproduktionsstudier i råttor visade inga tecken på minskad fertilitet.

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.

4.8 Biverkningar

Vanligast förekommande biverkningar är lokala reaktioner på injektionsstället såsom flebit/tromboflebit vid intravenös injektion (ca 2 %) samt obehag och lätt smärta vid intramuskulär injektion (2,4 %).

Nedan tabell med biverkningar är indelad i organsystem enligt MedDRA-systemets klassificering efter frekvens vilken definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$), okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Undersökningar	<i>Sällsynta:</i> EKG-förändringar
Blodet och lymfsystemet	<i>Sällsynta:</i> Pancytopeni ^a , trombocytopeni, trombocytemi, leukocytos, neutropeni, anemi, eosinofili, ökad protrombin-respektive ökad aktiverad partiell tromboplastintid ^a , positiv Coombs test ^a
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynta:</i> Generella kramper ^a , parestesier, yrsel, huvudvärk
Ögon	<i>Sällsynta:</i> Diplopi
Öron och balansorgan	<i>Sällsynta:</i> Vertigo, tinnitus
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<i>Sällsynta:</i> Väsande andning, dyspné, nysning, nästäppa <i>Okänd frekvens:</i> Bronkospasm
Magtarmkanalen	<i>Sällsynta:</i> Blödning i magtarmkanalen, pseudomembranös kolit ^a , dålig andedräkt <i>Okänd frekvens:</i> Magsmärtor, munsår, illamående, kräkning, diarré, smakförändringar
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i> ökat serumkreatinin

Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i> Ökad blödningsbenägenhet <i>Okänd frekvens:</i> Toxisk epidermal nekrolys^a, angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, hyperhidros, petekier, purpura, urticaria, utslag, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Sällsynta:</i> Myalgi
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynta:</i> Vaginit, vaginal candidiasis
Blodkärl	<i>Sällsynta:</i> Hypotoni, blödning <i>Okänd frekvens:</i> Flebit, tromboflebit, rodnad
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Sällsynta:</i> Bröstmärtor, feber, asteni, obehagskänsla <i>Okänd frekvens:</i> Obehag vid injektionsstället
Immunsystemet	<i>Okänd frekvens:</i> Anafylaktisk reaktion ^a
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta:</i> Hepatit, gulsot <i>Okänd frekvens:</i> Stegning av transaminaser* och alkaliska fosfataser*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Sällsynta:</i> Ömhet i bröstkörteln
Psykiska störningar	<i>Sällsynta:</i> Konfusion, sömnsvårigheter

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

^a 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. Symtom: Tänkbart är gastrointestinala besvär, hudutslag, leverpåverkan, möjligen neurologisk påverkan. Behandling: Symtomatisk. Aztreonam kan elimineras från serum med hemo- och/eller peritonealdialys. Aztreonam kan också elimineras från serum med kontinuerlig arteriovenös hemofiltration.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibiotikum av monobaktam-typ, betalaktamasstabil.

ATC-kod: J01DF01

Aztreonam är en monobaktam, ett helsyntetiskt, monocykliskt betalaktam-antibiotikum, som verkar genom att hämma bakteriens cellväggssyntes. Effekten på gramnegativa aeroba bakterier är baktericid.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Gonokocker <i>Moraxella catarrhalis</i> inklusive betalaktamasproducerande stammar <i>Haemophilus influenzae</i> inklusive betalaktamasproducerande stammar Citrobacter, <i>E coli</i> , Enterobacter, Klebsiella, <i>Morganella morganii</i> , Proteus, Providencia, Serratia <i>Aeromonas</i>
Intermediära	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Resistenta	Grampositiva bakterier såsom stafylokocker, streptokocker, pneumokocker och enterokocker Acinetobacter <i>Burkholderia cepacia</i> och <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaeroba bakterier inklusive <i>Clostridium difficile</i> .

Resistens förekommer (1-10%) hos gramnegativa tarmbakterier.

Aztreonam i kombination med aminoglykosidantibiotika har synergistisk effekt mot gramnegativa stavar, däribland *Pseudomonas aeruginosa*.

Aztreonam inducerar endast i sällsynta fall betalaktamasproduktion. Aztreonam är höggradigt stabilt mot hydrolys av bakteriella betalaktamaser.

Resistens kan utvecklas under pågående behandling hos följande species: Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas (fr a aeruginosa), Morganella och Serratia.

Korsresistens föreligger inom monobaktam-gruppen, medan korsresistens till andra betalaktamantibiotika bör studeras i det enskilda fallet.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter en engångsdos av 1 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	
	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 är ca 55 % och är oberoende av koncentrationen.

Efter en 30 minuters engångsinfusion av 1 g erhöles efter 2 timmar en urinkoncentration på 3500 mg/l. Intramuskulär administrering gav efter 2 timmar urinkoncentrationer på ca 1200 mg/l och efter 6-8 timmar 470 mg/l.

Eliminering

Aztreonam utsöndras renalt genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Hos individer med normal njurfunktion är halveringstiden i serum 1,5-2 timmar och ca 65 % återfinns i oförändrad form i urinen inom 8 timmar efter administration. Ca 6 % av dosen återfinns i urinen som en mikrobiologiskt inaktiv metabolit, som är den öppna laktamring-metaboliten. 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 karcinogenicitets studier på djur har inte genomförts. Studier av genetisk toxicitet visade inga tecken på mutagen potential. Reproduktionsstudier visade inga tecken på minskad fertilitet.

Studier på dräktiga råttor och kaniner, med doser upp till mellan 15 respektive 5 gånger den maximalt rekommenderade humana dosen, visade inte på embryo- eller fostertoxicitet eller teratogenicitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin

6.2 Inkompatibiliteter

Azactam är blandbart med följande infusionsvätskor: glukos 50 – 100 mg/ml, natriumklorid 9 mg/ml, Ringer och Ringer-acetat.

Till infusionslösningar med Azactam i natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml kan sättas klindamycinfosfat, gentamicinsulfat, tobramycinsulfat, cefazolinnatrium eller ampicillinnatrium i kliniskt använda doser.

Aztreonam har visats vara blandbart med Dianeal med glukos 38,6 mg/ml och torde vara blandbart även med Lockolys respektive Peritolys med glukos.

Aztreonam är inkompatibelt med metronidazol. Kompatibilitetsdata med övriga läkemedel föreligger ej.

Då Azactam och ett annat läkemedel skall ges i intermittent infusion via gemensam slang bör denna spolats igenom före och efter Azactam-dosen med en lämplig infusionsvätska kompatibel med båda läkemedlen. Dessa får ej ges samtidigt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

12 timmar för injektionslösning vid förvaring vid högst 25 °C och 24 timmar vid förvaring vid 2°C – 8 °C (i kylskåp).

12 timmar för infusionslösning i vilken koncentrationen aztreonam ej överstiger 20 mg/ml (1 g per minst 50 ml) vid förvaring vid högst 25 °C.

2 timmar för infusionslösningar med aztreonam och ampicillinnatrium i glukos 50 mg/ml vid förvaring vid högst 25 °C.

12 timmar för lösningar av aztreonam i dialysvätskor vid förvaring vid högst 25 °C.

Injektionsflaskorna är avsedda för engångsbruk och eventuellt överbliven lösning skall kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar för pulvret.

För information om förvaringsanvisningar för färdigberedda lösningar, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning om 1 g: Injektionsflaska av glas innehållande ett vitt pulver.

Förpackning om 2 g: Injektionsflaska av glas innehållande ett vitt pulver.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösning för intramuskulär injektion: Tillsätt aseptiskt minst 3 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska per 1 g aztreonam. Omskakas väl.

Lösning för intravenös injektion: Tillsätt aseptiskt 6-10 ml vatten för injektionsvätskor per 1 g aztreonam. Omskakas väl.

Lösning för intravenös infusion: Tillsätt aseptiskt 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 glukos 50 mg/ml och 100 mg/ml, natriumklorid 9 mg/ml samt Ringer eller Ringer-acetat.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires Delbert
49 rue Rouelle
75015 Paris
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10284

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1985-11-08 / 2007-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-15