

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AZACTAM 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Aztreonam 2 g.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons- og infusjonsvæske, oppløsning.

Azactam er et hvitt pulver og oppløsningene blir fargeløse til lysegule avhengig av oppløsningsvæske og konsentrasjon. Fargen kan bli lett rosa ved oppbevaring. pH-verdien er fra 4,5 til 6,0 avhengig av oppløsningsvæske og volum.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner forårsaket av aztreonamfølsomme bakterier som for eks. øvre urinveisinfeksjoner, kompliserte urinveisinfeksjoner, nedre luftveisinfeksjoner, sepsis forårsaket av gramnegative aerobe staver bakterier, gonoré, intraabdominale og gynekologiske infeksjoner forårsaket av følsomme mikroorganismer. Ved behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av ukjente mikroorganismer, må midlet kombineres med et legemiddel som er effektivt mot anaerobe og grampositive bakterier.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Azactam kan tilføres ved intravenøs eller intramuskulær injeksjon. Intravenøs injeksjon anbefales til pasienter som trenger enkeltdoser større enn 1 g eller som har bakteriell sepsis, lokalisert parenkymal abscess (f. eks. intraabdominal abscess), peritonitt eller andre alvorlige systemiske eller livstruende infeksjoner. Anbefalt maksimumsdose er 8 g per dag.

Voksne:

Ved systemiske infeksjoner av moderat alvorlighetsgrad er doseringen 1g eller 2 g hver

8. eller 12. time. Ved urinveisinfeksjoner er doseringen 0,5 g til 1 g hver 8. eller 12. time.

Ved alvorlige systemiske eller livstruende infeksjoner er doseringen 2 g hver 6. eller 8. time.

Akutt ukomplisert gonoré og akutt ukomplisert cystitt behandles med 1 g som engangsinjeksjon intramuskulært.

På grunn av den alvorlige karakteren ved infeksjoner med *Pseudomonas aeruginosa* anbefales doseringen 2 g hver 6. eller 8. time, i alle fall ved behandlingsstart, ved infeksjoner forårsaket av denne organismen. Azactam kan da kombineres med et aminoglykosid for synergistisk effekt (se punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Ved initialbehandlingen av alvorlige infeksjoner med ukjent etiologi skal Azactam gis sammen

med antibiotika med aktivitet mot grampositive og/eller anaerobe bakterier inntil resultatene fra dyrking og følsomhetsprøver er tilgjengelig.

Ved sepsis av annen årsak enn urinveisinfeksjon bør aztreonam kombineres med antibiotika som har aktivitet mot grampositive aerobere.

Pediatrisk populasjon

Vanlig dosering for pasienter eldre enn en uke er 30 mg/kg hver 6. til 8. time. Ved alvorlige infeksjoner hos pasienter over to år anbefales 50 mg/kg hver 6. til 8. time. Anbefalt dosering for alle pasienter ved behandling av infeksjoner forårsaket av *P. aeruginosa* er 50 mg/kg hver 6. til 8. time.

Maksimal pediatrisk døgndose bør ikke overstige anbefalt maksimaldose for voksne.

Dosejusteringer

Nedsatt nyrefunksjon: Forlengede serumnivåer av aztreonam kan forekomme hos pasienter med forbigående eller vedvarende nedsatt nyrefunksjon. Doseringen må reduseres etter følgende skjema for å kompensere for den forlengete utskillelsen. Initialt gis imidlertid alltid en full dose.

Kreatininclearance ml/min/1,73 m ² (1)	Serumkreatinin μmol/l	Anbefalt vedlikeholdsdose (2)
>30	<200	Normal dose
10-30	200-400	½ normal dose
<10 (3)	>400	¼ normal dose

- (1) Et nomogram kan brukes når kreatininclearance ikke er kjent.
- (2) Det samme doseringsintervallet som ved normal nyrefunksjon (dvs. 6, 8 eller 12 timer).
- (3) Til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min/1.73 m², slik som hemodialysepasienter, skal normaldose gis initialt. Se tabell over for anbefalt vedlikeholdsdose. Pasienter med alvorlige eller livstruende infeksjoner bør i tillegg til vedlikeholdsdosen gis 1/8 av startdosen etter hver hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

En dosereduksjon på 20-25 % er anbefalt ved langtidsbehandling av pasienter med kronisk leversykdom med cirrhose, spesielt ved tilfeller av alkoholisk cirrhose og når også nyrefunksjonen er svekket.

Eldre:

Nyrestatus er en viktig faktor for bestemmelse av dosering hos eldre; disse pasientene spesielt kan ha nedsatt nyrefunksjon. Serumkreatinin er ikke nødvendigvis et nøyaktig mål på nyrestatus. Derfor, som for alle antibiotika som elimineres via nyrene, bør evaluering av nyrestatus utføres og hensiktsmessige dosejusteringer gjennomføres hvis nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Allergiske reaksjoner

Selv om preliminære data viser at pasienter med dokumentert penicillinallergi ikke reagerer mot Azactam, bør det inntil videre vises stor forsiktighet ved behandling av pasienter som har tidligere vist anafylaktiske eller urtikarielle reaksjoner mot strukturrelaterte forbindelser som penicilliner eller cefalosporiner (se pkt. 4.8). Dersom en allergisk reaksjon inntreffer, avbryt behandlingen og iverksett hensiktsmessig støttebehandling. Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner kan kreve adrenalin og andre nødtiltak.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon må kontrolleres regelmessig siden erfaring er begrenset (se også pkt. 4.2 vedrørende dosereduksjon). Nyrestatus er en hovedfaktor i dosebestemmelse hos eldre pasienter.

CNS-toksisitet

Behandling med betalaktamer, inkludert aztreonam, kan forårsake encefalopati (symptomer er f.eks. forvirring, nedsatt bevissthet, epilepsi, bevegelsesforstyrrelser); spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og i sammenheng med betalaktamoverdose.

Alvorlige blod- og hudsykdommer

Alvorlige blodsykdommer (inkl. pancytopeni) og hudsykdommer (inkl. toksisk epidermal nekrolyse) er rapportert ved bruk av aztreonam. I tilfelle av alvorlig hemogram- og hudforandringer er det anbefalt å avbryte behandling med aztreonam (se pkt. 4.8).

Kramper

Kramper er i sjeldne tilfeller rapportert ved bruk av betalaktamer, inkl. aztreonam (se pkt. 4.8).

Clostridium difficile-assosiert diaré

Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler inkludert aztreonam, og kan ha alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. CDAD må vurderes hos alle pasienter som får diaré i tilknytning til bruk av antibiotika. Omhyggelig medisinsk historie er nødvendig siden CDAD har vært rapportert å oppstå over to måneder etter bruk av antibiotika. Hvis CDAD er mistenkt eller bekreftet, kan det være nødvendig å seponere all pågående bruk av antibiotika som ikke er rettet mot C. difficile. Medikasjon som hemmer tarmperistaltikk bør ikke gis.

Økt protrombintid og økt aktivitet av orale antikoagulantia

Økning i protrombintid er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter som får aztreonam. I tillegg er det rapportert tallrike tilfeller av økt aktivitet av orale antikoagulantia hos pasienter som får antibiotika, inkludert betalaktamer. Alvorlig infeksjon eller inflammasjon, samt pasientens alder og allmenntilstand, synes å være risikofaktorer. Hensiktsmessig oppfølging bør iverksettes når antikoagulantia forskrives samtidig. Justering i doseringen av orale antikoagulantia kan være nødvendig for å opprettholde ønsket nivå av antikoagulasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig bruk av aminoglykosider

Hvis et aminoglykosid brukes samtidig med aztreonam, spesielt hvis høye doser av det førstnevnte brukes eller ved forlenget behandling, bør nyrefunksjonen overvåkes på grunn av potensiell nefrotoksisitet og ototoksisitet av aminoglykosidantibiotika.

Overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av antibiotika kan forårsake overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer, inkludert gram-positive bakterier og sopp. Dersom superinfeksjon oppstår under behandling bør hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Pediatrisk populasjon

Data for sikkerhet og effekt hos nyfødte yngre enn en uke er begrenset; bruk i denne populasjonen må vurderes nøye.

Arginin

Azactam til injeksjon inneholder arginin. Studier av barn med lav fødselsvekt har vist at arginin administrert i aztreonamformuleringen kan forårsake stigning i serumarginin, insulin og indirekte bilirubin. Konsekvensene av eksponering for denne aminosyren ved behandling av nyfødte er ikke fullstendig avklart.

Interferens med serologisk testing

En positiv direkte eller indirekte Coombs test kan utvikles under behandling med aztreonam.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av probenecid eller furosemid og aztreonam forårsaker klinisk ubetydelig økning i serumnivået av aztreonam.

På grunn av induksjon av betalaktamase, har enkelte antibiotika (f. eks. cefoksitin, imipenem) vist seg å forårsake antagonisme med mange betalaktamer, inkludert aztreonam, for visse gramnegative aerobere slik som arter av *Enterobacter* og *Pseudomonas*.

Hensiktsmessig oppfølging bør iverksettes ved samtidig forskrivning av antikoagulantia. Justering i doseringen av orale antikoagulantia kan være nødvendig for å opprettholde ønsket nivå av antikoagulasjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Aztreonam går over i placenta og inn i fosterets sirkulasjon. Det er ikke gjennomført adekvate og velkontrollerte studier med gravide kvinner. Studier med drektige rotter og kaniner, med daglig dosering opp til henholdsvis 15 og 5 ganger anbefalt maksimaldose hos mennesker, viste ikke tegn på embryo- eller føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Da reproduksjonsstudier i dyr ikke alltid er prediktive for human respons bør aztreonam kun brukes under graviditet ved klart behov.

Amming

Preparatet går over i morsmelk i konsentrasjoner som er mindre enn 1 % av konsentrasjonen målt i samtidig innsamlet serum fra mødrene. Det er lite sannsynlig at barn som ammes kan få skadelige effekter, selv om risiko for påvirkning av tarm- og munnfloraen hos barnet ikke kan utelukkes. Små mengder av virkestoffet i morsmelken kan gi økt risiko for sensibilisering. Midlertidig opphør i ammingen bør vurderes under behandling med aztreonam.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aztreonam kan gi biverkninger (f. eks. svimmelhet, forvirring) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Listen over bivirkninger vist nedenfor er listet opp etter organklasser, MedDRA foretrukket term og frekvens.

Organklasse-system	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Vaginit, vaginal candidiasis		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Pancytopeni ^a , trombocytopeni, trombocytose, leukocytose, nøytropeni, eosinofili, anaemi, forlenget protrombintid, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, positiv Coombs test ^a		
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktiske reaksjoner
Psykiatriske lidelser			Forvirring, søvnproblemer		
Nevrologiske sykdommer			Kramper ^a , parestesier, svimmelhet, hodepine		Encefalopati (f.eks. forvirring, nedsatt bevissthet, epilepsi, bevegelsesforstyrrelser) ^a
Øyesykdommer			Diplopi		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, tinnitus		
Karsykdommer			Hypotensjon, blødninger		Flebitt, tromboflebitt, flushing
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Tungpustethet, dyspné, nysing, tett nese		Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer			Gastrointestinal blødning, pseudomembranøs kolitt ^a , dårlig ånde		Magesmerter, munnsår, kvalme, oppkast, diaré, smaksforstyrrelser
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatitt, ikterus		Stigning i transaminaser* og alkaliske fosfataser i serum*
Hud- og underhuds-sykdommer					Toksisk epidermal nekrolyse ^a , angioedem, erythema multiforme, eksfoliativ

Organklasse-system	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
					dermatitt, hyperhidrose, petekkier, purpura, urtikaria, utslett, kløe
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt serum-kreatinin			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Ømme bryster		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Brystsmerter, feber, asteni, uvelhet		Ubehag på injeksjonsstedet
Undersøkelser			EKG forandringer		

*Vil vanligvis reverseres under behandling og uten åpenbare tegn eller symptomer på hepatobiliær dysfunksjon.

^a Se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet: Erfaring med overdosering er begrenset. Mulige symptomer er: Gastrointestinale forstyrrelser, utslett, leverskade og neurologiske reaksjoner. Betalaktamoverdose kan forårsake encefalopati (se pkt. 4.4).

Behandling: Symptomatisk behandling. Aztreonam kan utskilles fra serum ved hemodialyse og/eller peritoneal dialyse. Det er vist at aztreonam kan utskilles fra serum ved kontinuerlig arteriovenøs hemofiltrasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Smalspektret Beta-laktamantibiotika monobaktam.
ATC-kode: J01DF01

Virkningsmekanisme: Aztreonam virker baktericid ved å hemme bakterienes celleveggsyntese p.g.a. aztreonams store affinitet til PBP3. Aztreonam beholder sin antibakterielle virkning over et bredt pH-område, både i kontakt med humant serum og ved anaerobe forhold.

Farmakodynamiske effekter:

Begrenser seg til Gram-negative aerobe bakterier, f.eks.: E. coli, Klebsiella, Proteus (indol positive og -negative), Enterobacter, Acinetobacter, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, H. influenzae, N. gonorrhoea og N. meningitides. Aztreonam har ingen effekt på Gram-positive og anaerobe bakterier. Stabilt mot hydrolyse av bakterielle betalaktamaser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Serumnivå på 90 og 204 mg/l ble oppnådd etter enkeltdoser med hhv. 1 g og 2 g administrert som en 30-minutters intravenøs infusjon.

Distribusjon

Følgende serumkonsentrasjoner ble oppnådd etter enkeltdoser administrert som 3-minutters intravenøs injeksjon, hos personer med normal nyrefunksjon:

Tid etter injeksjon	Konsentrasjon (mg/l) etter:	
	1 g	2 g
5 minutter	125	242
1 time	49	91
4 timer	13	26
8 timer	3	6

Etter intramuskulær injeksjon var maksimum serumkonsentrasjon oppnådd etter ca. 1 time.

Etter intravenøs eller intramuskulær administrasjon av like store doser ble tilnærmet like serumkonsentrasjoner påvist 1 time etter henholdsvis infusjon og injeksjon.

Penetrasjon til perifere vev og kroppsvæsker er god.

Biotransformasjon

Proteinbinding i serum var gjennomsnittlig 55 % uavhengig av dosering.

Ca. 6 % av dosen gjenfinnes i urinen som en mikrobiologisk inaktiv metabolitt som er den åpne betalaktam ringmetabolitten.

Eliminasjon

To timer etter en 30 minutters intravenøs infusjon av enkeltdose på 1 g var urinkonsentrasjon ca. 3500 mg/l. To timer etter intramuskulær injeksjon var urinkonsentrasjon ca. 1200 mg/l, og etter 6-8 timer 470 mg/l.

Utskillelse

Aztreonam utskilles i urinen via glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Halveringstiden i serum hos friske personer er 1,5 til 2 timer, og ca. 65 % av en gitt dose gjenfinnes i uforandret form i urinen i løpet av 8 timer. Utskillelsen via galle er neglisjerbar.

Pasientfaktorer

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er halveringstiden forlenget og blir ca. 4 timer når svekkelsen er moderat (kreatininclearance 30-55 ml/min.). Halveringstiden er ca. 5 timer når nyrefunksjonen er sterkt nedsatt (kreatininclearance 10-30 ml/min), og 8 timer ved anuri.

Halveringstiden kan øke til ca. 3 timer hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

Terapeutisk serumkonsentrasjon av aztreonam ble oppnådd hos pasienter som fikk peritoneal dialyse dersom preparatet ble tilført i dialysevæsken, og terapeutisk konsentrasjon ble oppnådd i dialysevæsken dersom det ble tilført parenteralt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitetsstudier på dyr er ikke utført. Ingen tegn til mutagenitet ble observert ved studier på genetisk toksisitet.

Reproduksjonsstudier visste ingen tegn til nedsatt fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

L-arginin.

6.2 Uforlikeligheter

Aztreonam kan ikke blandes med metronidazol. Kompatibilitetsdata for andre legemidler foreligger ikke.

Ved intermitterende infusjon med Azactam og et annet legemiddel via en felles slange, bør denne gjennomspyles før og etter Azactamdosen med en infusjonsoppløsning som er kompatibel med begge legemidlene. Disse må ikke gis samtidig.

6.3 Holdbarhet

Pulver til injeksjons- og infusjonsvæske: 3 år.

Injeksjonsvæske: Bør av hygieniske grunner brukes innen 12 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C eller 24 timer i kjøleskap (+2 - +8°C).

Infusjonsvæske: Infusjoner som ikke inneholder mer enn 20 mg/ml aztreonam (dvs. 1 g i minst 50 ml) bør brukes innen 12 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C eller 24 timer i kjøleskap (+2 - +8°C).

Infusjonsoppløsninger som inneholder aztreonam og ampicillinnatrium i glukose 50 mg/ml må brukes innen 2 timer oppbevart ved høyst 25°C.

Peritonealdialysevæske: Oppløsninger med aztreonam bør av hygieniske grunner brukes innen 12 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C.

Hetteglassene er til engangsbruk og ubrukt oppløsning må kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med hvitt pulver. Pakninger på 2 g.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Injeksjonsvæske til intramuskulær injeksjon: Tilberedes med minst 3 ml sterilt vann eller natriumkloridoppløsning 9 mg/ml per gram aztreonam. Ristes godt. Dosen gis ved dyp injeksjon i en stor muskel.

Injeksjonsvæske til intravenøs injeksjon: Tilberedes med 6-10 ml sterilt vann per gram aztreonam. Ristes godt. Dosen gis intravenøst over 3-5 minutter.

Infusjonsvæske: Tilberedes med minst 3 ml sterilt vann per gram aztreonam. Ristes. Denne stamoppløsningen fortynnes ytterligere til en konsentrasjon som er høyst 20 mg/ml (minst 50 ml/g aztreonam) med en passende infusjonsvæske. Azactam kan tilberedes med glukose 50 eller 100 mg/ml, natriumklorid 9 mg/ml og Ringer-acetat infusjonsvæske. Oppløsningen bør infunderes jevnt i løpet av 20 til 60 minutter.

Klindamycinfosfat, gentamicinsulfat, tobramycinsulfat, cefazolinnatrium eller ampicillinnatrium kan tilsettes i klinisk anvendte doser til Azactam som er tilberedt i infusjonsvæsker med natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. Aztreonam kan også blandes med Dianeal med glukose 38,6 mg/ml og bør også kunne blandes med CAPD/DPCA peritonealdialysevæske (tidligere navn Lockolys-Glukose).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE (MT)

Bristol-Myers Squibb AB
Box 1172
171 23 Solna
Sverige

8. MT-NUMMER

06-4041

9. MT-DATO FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

1988-04-26/2011-02-22

10. OPPDATERINGSDATO

11.05.2022