Состав

действующее вещество: азтреонам;

1 флакон содержит азтреонаму 1 г;

вспомогательное вещество: L-аргинин.

Лекарственная форма

Порошок для инъекций или инфузий.

Основные физико-химические свойства: кристаллический белый порошок без запаха.

Фармакотерапевтическая группа

Антимикробные средства для системного использования.

Код АТХ J01D F01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Азтреонам является моноциклическим бета-лактамным антибиотиком, обладающим мощной бактерицидной активностью против широкого спектра грамотрицательных аэробных возбудителей. В отличие от большинства бета-лактамных антибиотиков он не является индуктором активности бета-лактамазы in vitro. Азтреонам обычно активен in vitro против тех резистентных аэробных микроорганизмов, чьи бета-лактамазы гидролизуют другие антибиотики.

Фармакокинетика.

Одноразовые 30-минутные инфузии 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г у здоровых добровольцев приводили к пиковым уровням в сыворотке крови 54, 90 и 204 мг/л, а однократные 3-минутные внутривенные инъекции одинаковых доз. приводили к пиковым уровням 58, 125 и 242 мг/л. Пиковые концентрации азтреонама достигаются примерно через час после внутримышечного введения. После идентичных однократных внутримышечных или внутривенных доз концентрацию в сыворотке крови через 1 ч можно сравнить (через 1,5 ч от начала внутривенных инфузий) с аналогичными склонами концентрации в сыворотке крови.

Период полувыведения азтреонама из сыворотки крови в среднем составлял 1,7 ч у пациентов с нормальной функцией почек, независимо от дозы и введения. У здоровых добровольцев 60-70% однократной внутримышечной или внутривенной дозы выводилось с мочой в течение 8 часов, а через 12 часов выведение практически завершилось.

Показания

Предназначается для лечения инфекций, вызванных чувствительными грамотрицательными аэробными микроорганизмами:

Инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и цистит (начальный и рецидивирующий), бессимптомная бактериурия, вызванная в том числе возбудителями, резистентными к аминогликозидам, цефалоспоринам или пенициллинам.
Гонорея: острая неосложненная урогенитальная или аноректальная инфекция, вызванная штаммами N. gonorrhoeae, продуцирующих или не продуцирующих бета-лактамазу.
Инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию, бронхит и легочные инфекции у пациентов с муковисцидозом.
Бактериемия/септицемия.
Менингит, вызванный Haemophilus influenzae или Neisseria meningitidis. Поскольку азтреонам влияет только на грамотрицательные микроорганизмы, его не следует назначать как начальную слепую терапию, однако его можно применять вместе с антибиотиком, активным против грамположительных микроорганизмов, пока не будут известны результаты тестов на чувствительность.
Инфекции костей и суставов.
Инфекции кожи и мягких тканей, в том числе инфекции, связанные с послеоперационными ранами, язвами и ожогами.
Внутрибрюшные инфекции: перитонит.
Гинекологические инфекции: воспаление органов малого таза, эндометрит и параметрит.

Азеонам показан для поддерживающей терапии при хирургическом вмешательстве при лечении инфекций, вызванных чувствительными организмами, включая абсцессы, инфекции, осложняющие перфорации полых органов, кожные инфекции и инфекции серозных поверхностей.

Необходимо провести бактериологические исследования для определения причинных микроорганизмов и их чувствительности к азтреонаму. Терапия может назначаться до получения чувствительности.

У пациентов с риском инфицирования нечувствительными патогенными микроорганизмами следует проводить дополнительную терапию антибиотиками одновременно с Азеонамом для обеспечения широкого спектра перед тем, как идентифицировать и определить результаты восприимчивости причинных микроорганизмов. На основании этих результатов следует продолжить соответствующую антибактериальную терапию.

Пациенты с серьезными Pseudomonas инфекциями могут одновременно получать лечение Азеонамом и аминогликозидом из-за их синергического действия. Если для таких пациентов назначается одновременная терапия, то тесты на восприимчивость следует проводить in vitro для определения активности при комбинированной терапии. При аминогликозидной терапии применяется обычный мониторинг уровней сыворотки крови и функции почек.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Азтреонам противопоказан во время беременности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение пробенецида или фуросемида и азтреонама вызывает незначительное клиническое повышение уровня азтреонама в сыворотке крови.

В результате индукции бета-лактамаз определенные антибиотики (например, цефокситин, имипенем), как оказалось, вызывают антагонизм со многими бета-лактамами, включая азтреоны, для некоторых грамотрицательных аэробов, таких как Enterobacter species и Pseudomonas.

При одновременном применении антикоагулянтов следует проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться корректировка дозы пероральных антикоагулянтов.

Фармакокинетические исследования с однократной дозой не показали существенного взаимодействия между азтреонамом и гентамицином, цефрадином, клиндамицином или метронидазолом.

В отличие от антибиотиков широкого спектра азтреонам не влияет на нормальную анаэробную кишечную флору. Ни о каких дисульфирамоподобных

реакциях с употреблением алкоголя не сообщалось.

Особенности по применению

Аллергические реакции

Необходимо с осторожностью назначать как антибиотики, так и другие лекарственные средства пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции на структурно родственные соединения. При возникновении аллергической реакции необходимо прекратить прием препарата и начать соответствующую поддерживающую терапию. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут потребовать введения адреналина и других неотложных мер. Соответствующие исследования не показали значительной перекрестной чувствительности между азтреонамом и антителами к пенициллинам или цефалоспоринам. Частота гиперчувствительности к азтреонаму в клинических испытаниях была низкой, однако до получения дополнительных результатов исследования следует соблюдать осторожность для пациентов, имеющих в анамнезе гиперчувствительность к бета-лактамным антибиотикам.

Почечная/печеночная недостаточность

Как и в случае с другими бета-лактамами, при применении азтреонама сообщалось об энцефалопатии (например, спутанность сознания, нарушение сознания, эпилепсия, нарушение движения), особенно у пациентов с нарушениями функции почек и в сочетании с передозировкой бета-лактамами.

Пациентам с нарушениями печеночной и почечной функции рекомендуется проводить мониторинг во время терапии.

Серьезные расстройства со стороны крови/кожи

При применении азтреонама сообщалось о серьезных расстройствах со стороны крови (включая панцитопению) и кожи (включая токсический эпидермальный некролиз). При серьезных изменениях на коже и в гемограмме рекомендуется прекратить применение азтреонама.

Судороги

Во время лечения бета-лактамами, включая азтреоны, изредка сообщалось о судорогах.

Clostridium difficile ассоциированная диарея

Clostridium difficile ассоциированная диарея (КДАД) наблюдалась при применении почти всех антибактериальных средств, включая азтреоны, и может отличаться по тяжести от легкой диареи до колита с летальным исходом. КДАД следует учитывать у всех пациентов, страдающих диареей после применения антибиотиков. Необходим тщательный пересмотр истории болезни, поскольку КДАД, как сообщалось, наблюдается через 2 месяца после введения антибактериальных средств. Если КДАД подозревается или подтверждена, то дальнейшее применение антибиотиков, не направленное против C. difficile, можно прекратить. Не следует вводить лекарственные средства, подавляющие кишечную перистальтику.

Сопутствующая терапия другими антимикробными препаратами и азтреонамом рекомендуется как начальная терапия для пациентов с риском инфицирования патогенами, нечувствительными к азтреонаму.

Как и в случае с другими антибиотиками, при лечении легочных обострений у больных муковисцидозом, в то время, когда обычно отмечается клиническое улучшение, достичь длительной эрадикации бактерий не удается.

Чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов

Терапия может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, включая грамположительные микроорганизмы и грибки. В случае возникновения суперинфекции во время терапии следует принять соответствующие меры. В сравнительных исследованиях количество пациентов, лечившихся от суперинфекции, было таким же, как и в контрольной группе препаратов.

Продление протромбинового времени/повышение активности пероральных антикоагулянтов

Продление протромбинового времени редко наблюдалось у пациентов, которым вводили азтреоны. Кроме того, у пациентов, получавших антибиотики, включая бета-лакты, были зарегистрированы многочисленные случаи повышения активности пероральных антикоагулянтов. Тяжелые инфекции или воспаления, а также возраст и общее состояние больного являются факторами риска. При одновременном применении антикоагулянтов следует проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться корректировка дозы пероральных антикоагулянтов.

Сопутствующее применение с аминогликозидами

Если аминогликозиды применяются одновременно с азтреонамом, особенно при приеме высоких начальных доз, или при длительной терапии, следует контролировать функцию почек из-за потенциальной нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков.

Аргинин

Азтреонам для инъекции содержит аргинин. Исследования новорожденных с низкой массой тела показали, что аргинин, введенный в состав азтреонама, может привести к увеличению содержания аргинина, инсулина и косвенного билирубина в сыворотке крови. Последствия воздействия этой аминокислоты при лечении новорожденных не были полностью установлены.

Влияние на результаты серологических тестов

При лечении азтреонамом может возникнуть положительный результат при прямой или косвенной пробе Кумбса.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Азтреонам противопоказан во время беременности. Азтреонам проникает в плаценту и попадает в кровоток плода.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных не проводилось. Исследования, проведенные на беременных крысах и кролях, при суточных дозах до 15 введений и в 5 раз больше, чем максимальная рекомендованная доза для человека, не выявили никаких признаков эмбрио- или фетотоксичности или тератогенности. Поскольку исследования в области размножения животных не всегда совпадают с реакцией человека, азтреонам следует применять во время беременности только в случае необходимости.

Период кормления грудью

Азтреонам попадает в грудное молоко в концентрациях менее 1% от поступающих в кровь матери. Женщинам следует воздерживаться от кормления грудью при проведении курса терапии азтреонамом.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Никаких исследований о влиянии на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводилось.

Способ приминения и дозы

Внутримышечная или внутривенная инъекция, или внутривенная инфузия

Азтреонам вводится с помощью глубокой инъекции в большую мышечную массу, такую как верхний квадрант ягодичной мышцы или боковую часть бедра.

Взрослые

Диапазон доз азтреонама составляет от 1 до 8 г/сут в равно распределенных дозах. Обычная доза составляет от 3 до 4 г/сут. Максимальная рекомендуемая доза – 8 г в сутки. Дозировка и способ введения должны определяться чувствительностью возбудителей, тяжестью инфекции и состоянием больного.

Дозировка: Взрослые

Тип инфекции[1]	Дозировка	Частота (часы)	Способ ввода
Инфекции мочевыводящих путей	500 мг или 1 г	8 или 12	в/м или в/в
Гонорея/цистит	1 г	одна доза	в/м
Муковисцидоз	2 г	6 – 8	в/в
Умеренно тяжелые системные инфекции	1 г или 2 г	8 или 12	в/м или в/в
Тяжелые системные инфекции или инфекции, представляющие угрозу для жизни	2 г	6 или 8	в/м или в/в
Другие инфекции	1 г или 2 г	8 12	в/м или в/в в/в

[1]Из-за тяжелого характера инфекций, вызванных Pseudomonas aeruginosa, рекомендуется доза 2 г каждые 6 или 8 часов, по крайней мере, для начальной терапии при системных инфекциях, вызванных этим микроорганизмом.

Внутривенный способ введения рекомендуется для пациентов, нуждающихся в однократных дозах более 1 г, или с бактериальной септицемией, локализованным паренхиматозным абсцессом (например, внутрибрюшным абсцессом), перитонитом, менингитом или другими тяжелыми системными инфекциями или инфекциями, которые загружены.

Пожилые пациенты

Состояние почек является основным фактором, определяющим дозировку для пожилых людей; эти пациенты могут иметь пониженную функцию почек. Креатинин сыворотки крови не может являться точным показателем состояния почек. Поэтому, как и всем антибиотикам, выводимым почками, следует получить оценки клиренса креатинина и, при необходимости, корректировать дозу.

Пожилые пациенты обычно имеют клиренс креатинина более 30 мл/мин, поэтому должны получать нормальную дозу. Если функция почек ниже этого уровня, схему дозировки необходимо скорректировать.

Нарушение функции почек

Пролонгированные концентрации азтреонама в сыворотке крови могут наблюдаться у пациентов с транзиторной или стойкой почечной недостаточностью, поэтому после обычной начальной дозы дозировку азтреонама необходимо уменьшить вдвое для пациентов с уровнем креатинина от 10 до 30 мл/мин/1,73 м2.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин/1,73 м2), находящимся на гемодиализе, следует вводить обычную дозу. Поддерживающая доза должна составлять одну четвертую часть обычной начальной дозы, которая назначается с обычным фиксированным интервалом 6, 8 или 12 часов. Для серьезных инфекций или инфекций, угрожающих жизни, кроме поддерживающих доз после каждого сеанса гемодиализа следует вводить одну восьмую часть начальной дозы.

Нарушение функции печени

Для длительного лечения пациентов с хроническими нарушениями функции печени с циррозом рекомендуется снизить дозу на 20-25%, особенно в случаях алкогольного цирроза и когда функция почек также нарушена.

Дети

Обычная доза для пациентов старше одной недели – 30 мг/кг каждые 6 или 8 часов. В случае тяжелых инфекций пациентам в возрасте от 2 лет рекомендовано 50 мг/кг каждые 6 или 8 часов. Рекомендованная доза для всех пациентов при лечении инфекций, вызванных P. aeruginosa, составляет 50 мг/кг каждые 6-8 часов.

Максимальная ежедневная педиатрическая доза не должна превышать максимальной рекомендуемой дозы для взрослых.

Информация о дозировке для новорожденных младше 1 недели отсутствует.

Восстановление

Азтреонам для инъекций по 1 г выпускается во флаконах по 20 мл.

После добавления растворителя содержимое следует немедленно и сильно встряхнуть. Флаконы восстановленного азтреонама не предназначены для использования в нескольких дозах, и любой неиспользованный раствор одной дозы должен быть утилизирован. В зависимости от типа и количества pH раствора колеблется от 4,5 до 7,5, а цвет может варьировать от бесцветного до слегка желто-соломенного цвета, что может привести к незначительному розовому оттенку при отстаивании, однако это не влияет на его эффективность.

Для внутримышечной инъекции: в каждый грамм азтреонама добавляют по меньшей мере 3 мл воды для инъекций или 0,9% натрия хлорида для инъекции и хорошо встряхивают.

Размер флакона одноразовой дозы	Объем растворителя, который следует добавить
0,5 г	1,5 мл
1,0 г	3,0 мл

Для внутривенной инъекции: к содержимому флакона добавляют 6-10 мл воды для инъекций и хорошо встряхивают. Медленно вводится непосредственно в вену в течение 3-5 минут.

Для внутривенной инфузии:

Флаконы: к каждому грамму азтреонама добавляют по меньшей мере 3 мл воды для инъекций и хорошо встряхивают.

Разбавляют данный исходный раствор с помощью соответствующего инфузионного раствора до конечной концентрации менее 2% мас./об. (по меньшей мере 50 мл раствора на грамм азтреонама). Инфузию следует вводить в течение 20-60 минут.

Подходящие инфузионные растворы включают в себя:

0,9% раствор хлорида натрия для инъекций;

5% раствор глюкозы для внутривенной инфузии;

5% или 10% маннитол для внутривенной инфузии;

лактат натрия для внутривенной инфузии;

0,9%, 0,45% или 0,2% раствор хлорида натрия и 5% раствор глюкозы для внутривенной инфузии;

раствор Рингера для инъекций

раствор Хартмана для инъекций

Набор для регулировки объема ввода может использоваться для ввода исходного раствора азтреонама в совместимый инфузионный раствор. В результате применения Y-трубы для введения следует уделять особое внимание рассчитанному объему раствора азтреонама, необходимому для введения всей дозы.

Восстановление

Внутривенные инфузионные растворы азтреонама для инъекций, приготовленные с 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций или 5% глюкозой для внутривенного введения, в ПВХ или стеклянной таре, к которым добавляли клиндамицин фосфат, гентамицину сульфат, сульфат в концентрациях, обычно применяемых клинически, сохраняют свою стабильность в течение 24 часов в холодильнике (2-8 °C). Смесь ампициллина натрия с азтреонамом в 0,9% растворе хлорида натрия для инъекций сохраняет свою стабильность в течение 24 часов в холодильнике (2-8°C); 5% глюкоза для внутривенного введения сохраняет свою стабильность в течение 8 часов в холодильнике.

Если азтреонам и метронидазол должны использоваться вместе, то их следует вводить отдельно, поскольку после хранения растворов, содержащих комбинации двух продуктов, наблюдается вишнево-красный цвет.

Любое неиспользованное лекарственное средство или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Дети.

Данные по безопасности и эффективности применения препарата у новорожденных младше одной недели ограничены, поэтому применение данного препарата в этой популяции требует тщательной оценки.

Передозировка

Использование терапии с применением бета-лактамов, включая азтреоны, может вызвать энцефалопатию (например, спутанность сознания, нарушение сознания,

эпилепсия, нарушение движения), особенно у пациентов с нарушениями функции почек и в сочетании с передозировкой бета-лактамами.

О случаях передозировки не сообщалось. При необходимости азтреонам может быть удален из сыворотки крови путем гемодиализа и/или перитонеального диализа. Также азтреонам может быть удален из сыворотки крови путем непрерывной артериовенозной гемофильтрации.

Побочные эффекты

Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органным классам. По частоте нежелательные реакции распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 <1/10); нечасто (≥1/1000 <1/100); редко (≥1/10000 <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Название
Со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Панцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, лейкоцитоз, нейтропения, эозинофилия, анемия, удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, положительная реакция Кумбса
Со стороны органов слуха и лабиринта	Редко	Вертиго, шум в ушах
Со стороны органов зрения	Редко	Диплопия
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко Частота неизвестна	Желудочно-кишечное кровотечение, псевдомембранозный колит, запах изо рта Боли в животе, язвы во рту, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса

Общие расстройства и реакции в месте введения	Редко Частота неизвестна	Боль в груди, гипертермия, астения, недомогание Дискомфорт в месте инъекции, слабость, повышенная потливость, боли в мышцах, повышение температуры тела, временные повышения креатинина в сыворотке крови
Со стороны гепатобилиарной системы	Редко Частота неизвестна	Гепатит, желтуха Повышение уровня трансаминаз*, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови*
Инфекции и инвазии	Редко	Вагинит, вагинальный кандидоз
Со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактическая реакция
Влияние на исследование	Редко	Изменения в электрокардиограмме
Со стороны скелетной мускулатуры, соединительной ткани и костей	Редко	Миалгия
Со стороны нервной системы	Редко Частота неизвестна	Судороги, парестезия, головокружение, головная боль Дисгевзия Энцефалопатия (спутанность сознания, состояние измененного сознания, эпилепсия, нарушение движения)
Психические расстройства	Редко	Спутанность сознания, бессонница
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Нечасто	Повышение уровня креатинина в крови
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Редко	Нагрубание молочных желез

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Редко Частота неизвестна	Хрипы, диспное, чихание, заложенность носа Бронхоспазм
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, гипергидроз, петехии, пурпура, крапивница, сыпь, зуд
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Редко Частота неизвестна	Гипотензия, кровотечение Флебит, тромбофлебит, приливы

* Обычно обратные при терапии и без явных признаков или симптомов гепатобилиарной дисфункции.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Восстановленный раствор хранить при температуре 2-8 С в течение 18 часов.

Несовместимость

Азтреонам не следует смешивать с любым другим препаратом, антибиотиком или растворителем, за исключением перечисленных в разделе «Способ применения и дозы».

В случае интермитирующей инфузии азтреонама и другого препарата через общую трубку, трубку следует промыть до и после введения азтреонама любым инфузионным раствором, совместимым с двумя лекарственными растворами. Препараты не должны вводиться одновременно.

Упаковка

По 1 г препарата в стеклянном флаконе, закрывающемся резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с компонентом флип-офф, по одному флакону в коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

"Венус Ремедис Лимитед".

Адрес

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Империал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Великобритания.

Заявитель

Ананта Медикеар Лтд.