

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azactam 1g polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1g de aztreonam.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

El polvo es de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azactam está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1):

- Infecciones del tracto urinario (complicadas y no complicadas) incluyendo pielonefritis, cistitis inicial y recurrente) y bacteriuria asintomática.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía y bronquitis. En el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas en pacientes con fibrosis quística, generalmente se nota una mejora clínica.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos incluyendo aquellas asociadas con heridas post-operatorias, úlceras y quemaduras.
- Infecciones de los huesos y las articulaciones.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis.
- Infecciones ginecológicas, incluyendo enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis y celulitis pélvica.
- Gonorrea (infecciones urogenitales o anorrectales no complicadas por cepas de *N. gonorrhoeae* que produzcan o no betalactamasas).
- Sepsis/Bacteriemia.

Azactam está indicado como terapia adyuvante en cirugía en el manejo de infecciones causadas por microorganismos sensibles.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis y la vía de administración deben determinarse de acuerdo a la sensibilidad del organismo causal, la gravedad y el lugar de la infección, además de las condiciones del paciente.

Adultos:

| <i>Tipo de infección</i> | <i>Dosis*</i> | <i>Frecuencia (horas)</i> |
|---|---------------------|---------------------------|
| <i>Infecciones del tracto urinario</i> | <i>500 mg ó 1 g</i> | <i>8 ó 12</i> |
| <i>Infecciones sistémicas moderadamente graves</i> | <i>1 g ó 2 g</i> | <i>8 ó 12</i> |
| <i>Infecciones sistémicas graves o que pueden suponer un peligro para la vida</i> | <i>2 g</i> | <i>6 ó 8</i> |

* La dosis máxima recomendada es de 8 g por día.

Una dosis única de 1 g administrado por vía intramuscular es eficaz en el tratamiento de la gonorrea aguda no complicada y la cistitis aguda no complicada.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal transitoria o persistente pueden aparecer niveles séricos elevados de aztreonam. Por ello, tras una dosis inicial normal, la dosis de mantenimiento de Azactam debe reducirse a la mitad en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado entre 10 y 30 ml/min/1,73 m².

Cuando sólo se dispone del dato del nivel de creatinina en el suero, puede usarse la siguiente fórmula (basada en el sexo, peso y edad de los pacientes) para calcular el aclaramiento aproximado de creatinina. La creatinina en suero debe reflejar una situación estable de la función renal.

- En hombres:
$$\frac{\text{Peso (en kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)}}$$

- En mujeres: 0,85 x valor calculado para hombres.

En pacientes con insuficiencia renal grave, con valores de aclaramiento de creatinina menores de 10 ml/min/1,73 m² (por ejemplo, aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis), deberán darse inicialmente las dosis normales. Las dosis de mantenimiento deberán ser una cuarta parte de la dosis inicial, administrándose a intervalos fijos de 6, 8 ó 12 horas. En infecciones graves o que suponen un peligro para la vida, además de las dosis de mantenimiento señaladas, deberá darse un octavo de la dosis inicial después de cada hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se recomienda una reducción de dosis del 20-25% para el tratamiento a largo plazo de pacientes con enfermedad hepática crónica con cirrosis, especialmente en casos de cirrosis alcohólica y cuando también la función renal se encuentre alterada.

Pacientes de edad avanzada:

El estado renal es el factor de mayor importancia en la determinación de la dosis en esta población, ya que estos pacientes en particular pueden tener disminuida la función renal. La creatinina sérica puede no medir adecuadamente la función renal en estos pacientes. Por tanto, igual que con otros antibióticos que se eliminan por vía renal, deberá obtenerse el aclaramiento de creatinina para llevar a cabo los ajustes necesarios para que la dosificación sea apropiada.

Población pediátrica:

La dosificación usual en pacientes mayores de 1 semana es de 30 mg/kg cada 6 a 8 horas. Para tratar infecciones graves en pacientes de 2 años de edad o más, se recomienda una dosis de 50 mg/kg cada 6 a 8 horas. La dosis recomendada para todos los pacientes pediátricos en el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* es de 50 mg/kg cada 6 a 8 horas. La dosis máxima diaria no debe exceder la dosis máxima recomendada para adultos.

Forma de administración

Vía intramuscular e intravenosa.

Se recomienda la vía intravenosa en los pacientes que necesiten dosis unitarias mayores de 1 g o en los que padezcan sepsis bacteriana, abscesos parenquimatosos localizados (por ejemplo, abscesos intraabdominales), peritonitis y otras infecciones sistémicas graves o que suponen un peligro para la vida. Debido a la naturaleza grave de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, en las infecciones sistémicas producidas por este microorganismo se recomienda una dosis de 2 g cada 6 u 8 horas, al menos al inicio del tratamiento.

Vía intramuscular: la administración debe ser mediante inyección intramuscular profunda en una de las masas musculares grandes, ver sección 6.6.

Vía intravenosa:

- La duración de la administración en bolo, mediante inyección en vena o mediante equipo de perfusión adecuado, debe ser entre 3 y 5 minutos, ver sección 6.6.
- En el caso de administración mediante perfusión, la velocidad de administración debe ser por un período de 20 a 60 minutos, ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Dependiendo de la concentración de aztreonam y del disolvente usado, la solución resultante será una solución incolora o de color amarillo pajizo pálido, que con el reposo puede desarrollar un tinte ligeramente rosado, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas:

Los antibióticos, como otros medicamentos, deben ser administrados con precaución a pacientes con historial de reacciones alérgicas a compuestos estructuralmente relacionados. Los estudios actuales señalan que no se produce reacción de hipersensibilidad cruzada con antibióticos beta-lactámicos. Sin embargo, como medida de precaución en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafiláctica o urticaria) a penicilinas, cefalosporinas y/o carbapenems, sólo se administrará aztreonam cuando el beneficio que se espera obtener justifique el riesgo de una hipotética reacción alérgica grave. El tratamiento con aztreonam puede provocar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con exposición previa a aztreonam o no (ver sección 4.8).

No hay datos que avalen la existencia de reactividad cruzada mediada por IgE entre aztreonam y otros antibióticos beta-lactámicos. No obstante, se han dado casos de sensibilización “de novo” a aztreonam en

pacientes de alto riesgo en cuanto a tales reacciones, incluyendo aquellos repetidamente expuestos a antibióticos beta-lactámicos, como pacientes con fibrosis quística.

Si se produce una reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento e instaurar la terapia de soporte adecuada. Reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir la administración de adrenalina u otras medidas de emergencia.

Insuficiencia renal/hepática:

En pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática, se recomienda una cuidadosa observación clínica durante el tratamiento (ver sección 4.2, en lo relativo a la reducción de dosis).

Trastornos graves de la sangre y la piel:

Se han notificado trastornos graves de la sangre (incluyendo pancitopenia) y la piel (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica) con el uso de aztreonam. En caso de cambios graves en el hemograma o la piel, se recomienda interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Convulsiones:

Se han notificado casos raros de convulsiones durante el tratamiento con antibióticos beta-lactámicos, incluyendo aztreonam (ver sección 4.8).

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con casi todos los antibacterianos, incluyendo aztreonam, y su rango de gravedad puede variar de diarrea leve a colitis fatal. Debe considerarse CDAD en todos los pacientes que desarrollen diarrea después de la utilización de antibióticos. Es necesario realizar una anamnesis médica cuidadosa ya que se ha notificado CDAD hasta dos meses después del tratamiento con antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con antibióticos que no estén destinados a tratar específicamente *C. difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo intestinal.

Prolongación del tiempo de protrombina/aumento de la actividad de los anticoagulantes orales:

Se han notificado casos raros de prolongación del tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con aztreonam. Además, se han notificado numerosos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en pacientes en tratamiento con antibióticos, incluyendo los beta-lactámicos. Parecen ser factores de riesgo la presencia de inflamación o infección grave, la edad y la condición general del paciente. Se debe realizar un seguimiento apropiado cuando se administren anticoagulantes concomitantemente. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel adecuado de la coagulación (ver secciones 4.5 y 4.8).

Uso concomitante con aminoglucósidos:

Si se utiliza un aminoglucósido simultáneamente con aztreonam, especialmente si se usan dosis altas del aminoglucósido o si el tratamiento es prolongado, se debe vigilar la función renal debido a la potencial nefrotoxicidad y ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos.

Encefalopatía asociada al uso de antibióticos beta-lactámicos:

El uso de terapias que contienen antibióticos betalactámicos, incluyendo aztreonam, puede causar encefalopatía (p.ej. confusión, pérdida de consciencia, epilepsia y trastornos del movimiento), sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y en caso de sobredosis con betalactámicos.

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles:

La utilización de antibióticos puede provocar el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo gram-positivos y hongos. Si se produjese una sobreinfección durante el tratamiento, deberán adoptarse las medidas oportunas.

Interferencia con pruebas serológicas y determinaciones analíticas:

Este medicamento puede interferir con las siguientes determinaciones analíticas: aumento de las transaminasas en sangre (en un 15-40% de los pacientes) y falsos positivos de glucosa en orina.

Durante el tratamiento con este medicamento pueden obtenerse resultados positivos en un test de Coombs directo o indirecto.

Población pediátrica:

Los datos de seguridad y eficacia en neonatos menores de 1 semana son limitados. El uso en esta población debe evaluarse cuidadosamente.

Este medicamento contiene arginina

Estudios realizados en lactantes nacidos con peso bajo han demostrado que la arginina administrada con este medicamento puede dar lugar a aumentos en la insulina, la bilirrubina indirecta y la arginina en suero. Las consecuencias de la exposición a este aminoácido durante el tratamiento de neonatos con aztreonam no se han establecido con certeza. Por consiguiente, el uso en esta población debe evaluarse cuidadosamente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de probenecid o furosemida con aztreonam causa un aumento clínicamente insignificante en los niveles séricos de aztreonam.

Los estudios farmacocinéticos de dosis única no han indicado ninguna interacción significativa entre aztreonam y gentamicina, nafcilina sódica, cefradina, clindamicina o metronidazol.

No se han comunicado reacciones tipo disulfiram con la ingestión de alcohol. Esto no es inesperado, puesto que aztreonam no contiene una cadena lateral metil-tetrazólica.

Debido a la inducción de las beta-lactamasas, se ha observado que ciertos antibióticos (por ejemplo, cefoxitina, imipenem) antagonizan el efecto de muchos antibióticos beta-lactámicos, incluyendo aztreonam, en el tratamiento de ciertos organismos aerobios gram-negativos, como especies de *Enterobacter* y *Pseudomonas*.

Se debe realizar un seguimiento apropiado cuando se administren anticoagulantes concomitantemente. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel adecuado de la coagulación (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aztreonam atraviesa la placenta y llega a la circulación del feto.

Los estudios en ratas y conejas gestantes, utilizando dosis diarias hasta 15 y 5 veces superiores a las dosis máximas recomendadas en humanos, respectivamente, no han revelado evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3).

No se han observado cambios inducidos por el fármaco en ninguno de los parámetros maternos, fetales o neonatales, que fueron monitorizados en ratas que recibían dosis 15 veces mayores a las dosis máximas recomendadas durante el final de la gestación y la lactancia (ver sección 5.3).

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con este medicamento en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos para la respuesta en humanos, Azactam no debe usarse durante el embarazo salvo que el beneficio potencial del tratamiento justifique los posibles riesgos.

Lactancia

Aztreonam se excreta en la leche materna, en concentraciones inferiores al 1% del nivel encontrado simultáneamente en el suero materno. Por tanto, debe considerarse la interrupción temporal de la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Azactam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, sobre todo por la posible aparición de encefalopatía (ver sección 4.4, 4.8 y 4.9)

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de este medicamento son, en general, leves y transitorias. Aproximadamente, entre el 5-10% de los pacientes puede experimentar algún tipo de reacción adversa, aunque sólo es necesario suspender el tratamiento en menos de un 2% de los pacientes.

La tabla siguiente incluye todas las reacciones adversas clasificadas por órganos y frecuencias según el sistema MedDRA, utilizando el siguiente convenio de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS DURANTE LA EXPERIENCIA CLÍNICA Y DURANTE LA EXPERIENCIA POST COMERCIALIZACIÓN

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacción Adversa (MedDRA) |
|---|-------------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Rara | Vaginitis, candidiasis vaginal |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Rara | Pancitopenia ^a , trombocitopenia, trombocitemias, leucocitosis, neutropenia, anemia, eosinofilia, tiempo prolongado de protrombina, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, test de Coombs positivo ^a |
| Trastornos del sistema inmunológico | No conocida | Reacciones anafilácticas (anafilaxis**, angioedema**, broncoespasmo**) |
| Trastornos del sistema nervioso | Rara | Convulsiones ^a , parestesia, mareos, cefalea |
| | No conocida | Disgeusia, encefalopatía (p.ej. |

| | | |
|---|----------------|---|
| | | confusión, pérdida de consciencia, epilepsia y trastornos del movimiento; ver sección 4.4) |
| Trastornos psiquiátricos | Rara | Estado confusional, insomnio |
| Trastornos oculares | Rara | Diplopía |
| Trastornos del oído y del laberinto | Rara | Vértigo, tinnitus |
| Trastornos vasculares | Rara | Hipotensión, hemorragia |
| | No conocida | Flebitis, tromboflebitis, sofocos |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Rara | Sibilancias, disnea, estornudos, congestión nasal |
| | No conocida | Broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | Rara | Hemorragia gastrointestinal, colitis pseudomembranosa ^a , halitosis |
| | No conocida | Dolor abdominal, úlcera bucal, náuseas, vómitos, diarrea |
| Trastornos hepato biliares | Rara | Hepatitis, ictericia |
| | No conocida | Transaminasas elevadas*, fosfatasa alcalina elevada en sangre* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | No conocida | Necrólisis epidérmica tóxica ^a , angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, hiperhidrosis, petequias, púrpura, urticaria, erupción, prurito |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuente | Creatinina elevada en sangre |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Rara | Mialgia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Rara | Mastalgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Rara | Dolor torácico, pirexia, astenia, malestar |
| | No conocida | Molestias en el lugar de inyección |
| Exploraciones complementarias | Rara | Cambio en el electrocardiograma (ECG) |

* Generalmente revierten durante el tratamiento y sin signos o síntomas patentes de disfunción hepato biliar.

** Reacciones adversas postcomercialización

^a Ver sección 4.4.

Población pediátrica

De 612 pacientes pediátricos que se trataron con aztreonam en ensayos clínicos, menos del 1% tuvo que suspender el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Con independencia de su relación causal, las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en al menos un 1% de los pacientes tratados en ensayos clínicos fueron: erupciones cutáneas (4,3%), diarrea (1,4%), fiebre (1,0%).

Estas reacciones adversas fueron comparables a las observadas en ensayos clínicos en adultos.

En 343 pacientes pediátricos que recibieron terapia intravenosa, se observaron las siguientes reacciones locales: dolor (12%), eritema (2,9%), induración (0,9%), flebitis (2,1%).

Los siguientes eventos adversos de laboratorio, con independencia de su relación causal, ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes tratados: aumento de eosinófilos (6,3%), aumento de plaquetas (3,6%), neutropenia (3,2%), aumento de AST (3,8%), aumento de ALT (6,5%), aumento de creatinina sérica (5,8%).

En ensayos clínicos pediátricos apareció neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menor de $1.000/\text{mm}^3$) en un 11,3% de los pacientes menores de 2 años con unas dosis de 30 mg/kg cada 6 horas. Los aumentos de AST y ALT fueron mayores de 3 veces más del límite superior normal que se observó en el 15-20% de los pacientes a partir de 2 años que recibían 50 mg/kg cada 6 horas. El aumento de la frecuencia de estas reacciones adversas puede deberse al aumento de la gravedad de la enfermedad o a mayores dosis de aztreonam.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Si es necesario, aztreonam se puede eliminar del suero por hemodiálisis y/o diálisis peritoneal. Se ha demostrado que aztreonam se elimina del suero por hemofiltración arteriovenosa continua.

El uso de terapias que contienen antibióticos betalactámicos, incluyendo aztreonam, puede causar encefalopatía (p.ej. confusión, pérdida de consciencia, epilepsia y trastornos del movimiento), sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y en caso de sobredosis con betalactámicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, monobactámicos, código ATC: J01DF01.

Mecanismo de acción

Aztreonam es activo *in vitro* frente a un amplio espectro de patógenos aerobios gram-negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. La acción bactericida de aztreonam se produce por la inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana debido a la alta afinidad de aztreonam por la proteína 3 ligadora de penicilina (PBP3).

Mecanismos de resistencia

Aztreonam, a diferencia de la mayoría de antibióticos betalactámicos, no induce actividad betalactamasa y su estructura molecular le confiere un alto grado de resistencia a la hidrólisis por las betalactamasas (p. ej.

penicilinasas y cefalosporinasas) producidas por la mayoría de los patógenos gram-negativos y gram-positivos; por consiguiente, generalmente es activo frente a los organismos gram-negativos aerobios resistentes a antibióticos hidrolizados por betalactamasas.

Microbiología

Aztreonam mantiene su actividad antimicrobiana *in vitro* en un intervalo de pH de 6 a 8, así como en presencia de suero humano y en condiciones anaerobias. Aztreonam es activo “*in vitro*” frente a la mayoría de las cepas de los siguientes organismos, incluyendo muchos de los que presentan resistencias múltiples a otros antibióticos (p. ej. ciertas cefalosporinas, penicilinas y aminoglucósidos):

- *Escherichia coli*
- Especies de *Enterobacter*
- Especies de *Klebsiella* (incluyendo *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*)
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Morganella morganii* (antes *Proteus morganii*)
- Especies de *Providencia* incluyendo *P. stuartii* y *P. rettgeri* (antes *Proteus rettgeri*)
- Especies de *Pseudomonas* incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras de penicilinasas)
- *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas resistentes a ampicilina y otras cepas productoras de penicilinasas)
- Especies de *Citrobacter*
- Algunas cepas de *Acinetobacter calcoaceticus*.

Aztreonam también es activo frente a varios patógenos gram-negativos aerobios, “*in vitro*”, aunque la importancia clínica de este hallazgo no se ha establecido. Entre estos microorganismos se incluyen:

- Especies de *Salmonella*
- Especies de *Shigella*
- *Pasteurella multocida*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Aeromonas hydrophila*
- *Neisseria meningitidis*.

Aztreonam y aminoglucósidos han demostrado ser sinérgicos *in vitro* frente a la mayoría de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, muchas cepas de *Enterobacteriae* y otros bacilos aerobios gram-negativos. Debido a la inducción de las beta-lactamasas, se ha encontrado que ciertos antibióticos (p.ej. cefoxitina, imipenem) causan antagonismo con muchos betalactámicos, incluyendo aztreonam, para ciertos aerobios Gram-negativos, tales como especies de *Enterobacter* y de *Pseudomonas*.

Las alteraciones de la flora anaerobia intestinal por antibióticos de amplio espectro, puede permitir el sobrecrecimiento de patógenos potenciales, como especies de *Candida* y *Clostridia*. En los estudios *in vitro*, aztreonam tuvo poco efecto sobre la microflora intestinal anaerobia. En modelos animales, no se encontró *Clostridium difficile* ni su citotoxina, tras la administración de aztreonam (ver sección 4.4.).

Ensayos de sensibilidad:

Técnica de difusión: los procedimientos cuantitativos que requieren la medición del diámetro de la zona, proporcionan estimaciones precisas de la sensibilidad microbiana a los antibióticos. Los resultados de los ensayos de laboratorio realizados con discos de aztreonam de 30 microgramos, deben interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

| Diámetro de la zona (mm) | Interpretación |
|--------------------------|----------------|
| ≥ 22 | (S) Sensible |
| 16-21 | (I) Intermedio |
| ≤15 | (R) Resistente |

Técnica de dilución: para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de aztreonam, se pueden utilizar métodos de microdilución en caldo o en agar, o equivalentes.

Los resultados de los ensayos de CMI deben interpretarse de acuerdo a las concentraciones de aztreonam que pueden alcanzarse en suero, tejidos y líquidos corporales.

| CMI (microgramos/ml) | Interpretación |
|----------------------|----------------|
| ≤8 | (S) Sensible |
| 16 | (I) Intermedio |
| ≥32 | (R) Resistente |

Para cualquier ensayo de sensibilidad, un resultado de “sensible” indica que es probable que el microorganismo patógeno responda a la terapia con aztreonam; un resultado de “resistente” indica que no es probable que responda. Un resultado de “intermedio” (sensibilidad moderada) indica que puede esperarse que el patógeno sea sensible a aztreonam si se utilizan dosis altas, o si la infección está confinada en los tejidos y líquidos (p. ej. orina, bilis) en los que se alcanzan altos niveles de aztreonam.

Los cultivos control deberían tener los siguientes intervalos diarios:

| | | Discos | CMI (microgramos/ml) |
|----------------------|--------------|----------|----------------------|
| <i>E. coli</i> | (ATCC 25992) | 28-36 mm | 0,06-0,25 |
| <i>P. aeruginosa</i> | (ATCC 27853) | 23-29 mm | 2,0-8,0 |

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Adultos

Absorción

La administración intravenosa de una dosis única de Azactam durante 30 minutos, o tras inyecciones únicas intramusculares de dosis de 500 mg, 1 g y 2 g en adultos sanos, produjeron unas concentraciones plasmáticas máximas de 54, 90 y 204 microgramos/ml respectivamente, inmediatamente después de la administración. A las 8 horas, las concentraciones plasmáticas fueron de 1, 3 y 6 microgramos/ml, respectivamente.

Inyecciones intravenosas únicas durante 3 minutos, de las mismas dosis dieron lugar a concentraciones plasmáticas de 58, 125 y 242 microgramos/ml a los cinco minutos de terminar la inyección.

Las concentraciones plasmáticas máximas de aztreonam en sujetos sanos después de completar la administración intravenosa o intramuscular de una dosis única de 500 mg o 1 g de Azactam, se produjeron

después de 1 hora. Después de una administración intravenosa o intramuscular idéntica de las dosis de Azactam, las concentraciones plasmáticas de aztreonam son comparables después de 1 hora (1,5 horas desde el comienzo desde la infusión intravenosa) con las pendientes de las concentraciones plasmáticas similares a partir de entonces.

Distribución

La administración intramuscular o intravenosa de una dosis única de 500 mg o 1 g de Azactam, cada 8 horas durante siete días a voluntarios sanos no produjo acumulación aparente de aztreonam ni modificación de las características de disponibilidad. La unión a proteínas séricas alcanzó un promedio del 56%, independientemente de la dosis.

Aztreonam alcanza concentraciones mensurables en los siguientes líquidos y tejidos:

| CONCENTRACIONES EXTRAVASCULARES DE AZTREONAM DESPUÉS DE UNA DOSIS ÚNICA PARENTERAL | | | | | |
|--|---------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Fluido o tejido | Dosis (g) | Vía de administración | Horas post-inyección | Número de pacientes | Concentración media (mcg/ml o mcg/g) |
| Fluidos | | | | | |
| Bilis | 1 | IV | 2 | 10 | 39 |
| Fluidos biliares | 1 | IV | 1 | 6 | 20 |
| Secreción bronquial | 2 | IV | 4 | 7 | 5 |
| Líquido cefalorraquídeo: (meninges inflamadas adultos) | 2 | IV | 0,9 – 4,3 | 16 | 3 |
| (meninges inflamadas niños) | 30 o 50 mg/Kg | IV | 1,2 – 3,5 | 6 | 4 |
| Fluido pericárdico | 2 | IV | 1 | 6 | 33 |
| Fluido pleural | 2 | IV | 1,1 – 3,0 | 3 | 51 |
| Líquido sinovial | 2 | IV | 0,8 – 1,9 | 11 | 83 |
| Tejidos | | | | | |
| Orejuela auricular | 2 | IV | 0,9 – 1,6 | 12 | 22 |
| Endometrio | 2 | IV | 0,7 – 1,9 | 4 | 9 |
| Trompa de falopio | 2 | IV | 0,7 – 1,9 | 8 | 12 |
| Grasa | 2 | IV | 1,3 – 2,0 | 10 | 5 |
| Fémur | 2 | IV | 1,0 – 2,1 | 15 | 16 |
| Vesícula biliar | 2 | IV | 0,8 – 1,3 | 4 | 23 |
| Riñón | 2 | IV | 2,4 – 5,6 | 5 | 67 |
| Intestino grueso | 2 | IV | 0,8 – 1,9 | 9 | 12 |
| Hígado | 2 | IV | 0,9 – 2,0 | 6 | 47 |
| Pulmón | 2 | IV | 1,2 – 2,1 | 6 | 22 |
| Miometrio | 2 | IV | 0,7 – 1,9 | 9 | 11 |
| Ovario | 2 | IV | 0,7 – 1,9 | 7 | 13 |
| Próstata | 1 | IV | 0,8 – 3,0 | 8 | 8 |

| | | | | | |
|---------------------|---|----|-----------|---|----|
| Músculo esquelético | 2 | IV | 0,3 – 0,7 | 6 | 16 |
| Piel | 2 | IV | 0,0 – 1,0 | 8 | 25 |
| Esternón | 2 | IV | 1 | 6 | 6 |

Las concentraciones de aztreonam en saliva a los 30 minutos de una dosis única intravenosa de 1 g, fueron de 0,2 microgramos/ml y la misma concentración a las 2 horas en la leche materna y de 0,3 microgramos/ml a las 6 horas; las concentraciones de aztreonam en líquido amniótico de 6 a 8 horas después de una dosis única intravenosa de 1 g, fueron de 2 microgramos/ml. La concentración de aztreonam en fluido peritoneal obtenida entre 1 y 6 horas después de dosis múltiples intravenosas de 2 g varía entre 12 y 90 microgramos/ml en la mayoría de pacientes estudiados.

Metabolismo y eliminación

La semivida de Aztreonam es de 1,7 horas (1,5-2,0) en sujetos con función renal normal, independientemente de la dosis y de la vía de administración. En sujetos sanos, considerando una persona de 70 kg de peso, el aclaramiento sérico fue de 91 ml/minuto y el aclaramiento renal fue de 56 ml/minuto; el volumen de distribución aparente medio en fase estacionaria fue de 12,6 litros, equivalente aproximadamente al volumen del fluido extracelular.

En pacientes con insuficiencia renal, la semivida sérica de aztreonam se prolonga. (Ver sección 4.2, Posología y forma de administración en insuficiencia renal)

En voluntarios sanos, aztreonam se excreta en orina en proporciones prácticamente iguales por secreción tubular activa y por filtración glomerular. En 8 horas, se recuperó en orina aproximadamente del 60 al 70 por ciento de una dosis intravenosa o intramuscular. Tanto en heces como en orina se recuperó aztreonam inalterado y su metabolito producto de la hidrólisis.

El tiempo de eliminación fue mayor en pacientes con función renal alterada y en pacientes sanos de edad avanzada.

Población pediátrica:

La farmacocinética de aztreonam en pacientes pediátricos varía con la edad. Los datos obtenidos tras dosis únicas para varios subgrupos aparecen en la siguiente tabla. No hubo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos después de dosis múltiples (30mg/kg) durante 5-9 días. Los datos de eficacia y seguridad en neonatos menores de 1 semana son limitados, por lo que su uso en esta población debe evaluarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

Media (\pm semivida) Parámetros farmacocinéticos para dosis únicas de 30 mg/Kg o 50 mg/Kg

| | Número | Dosis (mg/Kg) | Tasa de perfusión (min) | Concentración máxima sérica (microgramos/ml) | t _{1/2} (h) | Aclaramiento sérico (ml/min/Kg) |
|-----------------------------------|--------|---------------|-------------------------|--|----------------------|---------------------------------|
| Recién nacido 1 semana – 1 mes | 5 | 30 | 3 | 83,7 (13,9) | 2,4 | 1,68 (0,16) |
| Infante >1 mes – 2 años | 6 | 30 | 3 | 115,5 (7,2) | 1,7 | 1,87 (0,31) |
| Niños >2 – 12 años | 5 | 30 | 3 | 140,8 (45,8) | 1,7 | 2,50 (0,15) |

| | | | | | | |
|---------------------|----|----|----|-----------------|-----|----------------|
| Niños 11-12 años | 4 | 30 | 30 | 108,8 (12,9) | 1,6 | 1,81 (0,40) |
| Niños 10-18 años | 10 | 30 | 3 | 175,0 (10,9) | 1,5 | 2,46 (0,22) |
| Niños 3-12 años | 5 | 50 | 3 | 214,0 (34,7) | 2,0 | 1,94 (0,24) |
| Niños 2-12 años | 5 | 50 | 30 | 186,0 (24,8) | 1,2 | 2,51 (0,29) |

Aproximadamente las tres cuartas partes de una dosis administrada, se excreta de forma inalterada por la orina durante las 24 horas siguientes a la administración..

La farmacocinética de aztreonam en pacientes pediátricos es comparable a la de adultos a partir de los 9 meses.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales.

Los estudios toxicológicos genéticos realizados *in vivo* e *in vitro* con aztreonam en varios modelos estándar de laboratorio, no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico a nivel de genes o cromosomas.

Los estudios para la reproducción durante dos generaciones en ratas, a dosis diarias de hasta 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos, antes y durante la gestación y la lactancia, no revelaron ninguna evidencia de disminución de la fertilidad.

Hubo una ligera disminución de la tasa de supervivencia durante el periodo de lactancia en las crías de las ratas que recibieron la dosis máxima, pero no en las crías de las ratas que recibieron dosis 5 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Arginina

6.2. Incompatibilidades

Aztreonam no es compatible con nafcilina sódica, cefradina o metronidazol.

6.3. Periodo de validez

Antes de abrir el vial: 3 años.

Después de la primera apertura/reconstitución con el correspondiente diluyente la solución debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir el vial: conservar en el embalaje original. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 Vial de vidrio, Tipo III, de 15 ml de capacidad que contiene el principio activo y excipiente, con tapón de goma de clorobutilo gris de 20 mm y sellado con un precinto.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Una vez abierto el vial, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Los viales deben inspeccionarse visualmente antes de administrar su contenido para detectar presencia de partículas o decoloración. Dependiendo de la concentración de aztreonam y del disolvente usado, la solución resultante será una solución incolora o de color amarillo pajizo pálido, que con el reposo puede desarrollar un tinte ligeramente rosado (no se altera la potencia).

Cada gramo de Azactam reconstituido con 3 ml del diluyente adecuado (ver preparación de soluciones y diluyentes aceptados por cada vía de administración, tal como se indica a continuación) proporciona 1 g de Azactam en un volumen total de aproximadamente 4 ml.

El pH de las soluciones varía entre 4,5 y 7,5 dependiendo del tipo y de la cantidad del disolvente utilizado.

Administración intramuscular

El contenido de un vial (1 g de aztreonam) debe ser reconstituido con al menos 3 ml de un disolvente de los indicados a continuación:

Agua para preparaciones inyectables

Agua para preparaciones inyectables (bacteriostático con alcohol bencílico o metilpropilparabenos)

Cloruro de sodio al 0,9 %

Cloruro de sodio al 0,9 % (bacteriostático con alcohol bencílico).

Los disolventes que contengan alcohol bencílico no son adecuados para su utilización en recién nacidos.

Después de añadir el disolvente asépticamente en el vial, el contenido debe agitarse inmediata y vigorosamente, hasta obtener una solución completamente transparente. La solución es para uso único. Desechar la solución sobrante.

La dosis debe administrarse mediante una inyección intramuscular profunda en una de las masas musculares grandes (tal como el cuadrante superior exterior de la región glútea o en la parte lateral del muslo). Aztreonam se tolera bien y no debe mezclarse con ningún anestésico local.

Administración intravenosa

Inyección intravenosa en bolo:

La dosis seleccionada de Azactam debe ser preparada con 6 ml a 10 ml de agua para preparaciones inyectables como diluyente. Después de añadir el diluyente asépticamente en el vial, el contenido debe agitarse inmediata y vigorosamente, hasta obtener una solución completamente transparente. La solución es para uso único. Desechar la solución sobrante.

La solución deberá inyectarse lentamente durante un período de 3 a 5 minutos directamente en la vena, o a través de un equipo de administración adecuado.

Perfusión:

Cada gramo de aztreonam deberá disolverse inicialmente en un mínimo de 3 ml de agua para preparaciones inyectables como diluyente. Después de añadir el diluyente asépticamente en el vial, el contenido debe agitarse inmediata y vigorosamente, hasta obtener una solución completamente transparente. Las diluciones posteriores hasta alcanzar una concentración final que no exceda de un 2 % p/v, es decir al menos 50 ml de solución por gramo de aztreonam, podrán obtenerse con una de las siguientes soluciones intravenosas para infusión:

- Cloruro de sodio al 0,9% para preparaciones inyectables
- Ringer para preparaciones inyectables
- Lactato Ringer para preparaciones inyectables
- Solución de glucosa y cloruro de sodio para preparaciones inyectables.
- Lactato de sodio para preparaciones inyectables (M/6 lactato de sodio)
- Manitol al 5 % ó 10 % para preparaciones inyectables
- Lactato Ringer y glucosa al 5 % al 5 % ó 10 %

La solución es para uso único. Desechar la solución sobrante.

Alternativamente, el contenido de un frasco de 100 ml debe reconstituirse a una concentración final que no exceda el 2% p/v (al menos 50 ml de solución por gramo de aztreonam), con cualquiera de las soluciones para perfusión indicadas arriba que resulte adecuada. Estas soluciones pueden ser congeladas inmediatamente.

La velocidad de administración de este medicamento durante la perfusión debe ser por un período de 20 a 60 minutos.

Cuando se usa un equipo en Y, deberá prestarse atención al volumen calculado de la solución de aztreonam necesario para asegurar que la dosis total de aztreonam se ha inyectado. Se puede usar un equipo administración con control de volumen para incorporar la solución inicial de aztreonam a la solución para perfusión del medicamento compatible que esté siendo administrado; en este caso, la dilución final de aztreonam debe proporcionar una concentración que no supere el 2% p/v.

Si se usa un tubo común intermitentemente tanto para las perfusiones de aztreonam como de otro medicamento con el que el aztreonam no sea farmacéuticamente compatible, será necesario que antes y después de la administración de la solución de aztreonam se enjuague el tubo con cualquiera de las soluciones para perfusión adecuadas, compatibles con ambos medicamentos. En ningún caso se procederá a una administración simultánea.

Las soluciones para perfusión intravenosa de Azactam deben utilizarse inmediatamente tras su reconstitución.

Las soluciones congeladas de aztreonam deben almacenarse a -20°C y deben descongelarse a temperatura ambiente controlada o en nevera durante una noche. Las soluciones descongeladas a temperatura controlada y bajo refrigeración deben usarse entre 24 y 72 horas, respectivamente, después de retirarlas del congelador. La solución no puede volver a congelarse.

Administración con otros antibióticos

La administración intravenosa de soluciones de Azactam a las cuales se hayan añadido concentraciones generalmente utilizadas en clínica de fosfato de clindamicina, sulfato de gentamicina, sulfato de tobramicina, o cefazolina sódica o ampicilina sódica deben utilizarse inmediatamente tras su reconstitución.

Las mezclas aztreonam-cloxacilina sódica y aztreonam-clorhidrato de vancomicina en Dianeal 137 (solución para diálisis peritoneal) con glucosa al 4,25% también deben utilizarse tras su reconstitución.

No se recomiendan mezclas con otros medicamentos, o mezclas de los medicamentos arriba mencionados en concentraciones fuera de las especificadas, puesto que no están disponibles datos de compatibilidad.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb, S.A.
C/Quintanadueñas, 6
28050 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.781.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8 de Junio de 1988
Fecha de la renovación de la autorización: 20 de diciembre de 2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>