

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AZACTAM 1 g – Trockenstechampulle

AZACTAM 2 g – Trockenstechampulle

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AZACTAM 1 g – Trockenstechampulle

1 Durchstechflasche enthält 1000 mg Aztreonam

AZACTAM 2 g – Trockenstechampulle

1 Durchstechflasche enthält 2000 mg Aztreonam

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektion- bzw. Infusionslösung

Weißes bis cremefarbenes Pulver

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Durch Aztreonam-empfindliche Erreger verursachte bakterielle Infektionen (siehe Abschnitt 5.1):

- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege (komplizierte und unkomplizierte), einschließlich Pyelonephritis und Cystitis (initial und rezidivierend) und asymptomatische Bakteriurie.
- Infektionen im Bereich der unteren Atemwege einschließlich Pneumonie und Bronchitis. Bei der Behandlung von akuten pulmonalen Exazerbationen bei Patienten mit zystischer Fibrose kommt es zu einer Verbesserung des klinischen Bildes.
- zystische Fibrose
- Meningitis, verursacht durch *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis*
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Infektionen der Haut- und Weichteilgewebe, einschließlich jener, die mit post-operativen Wunden, Geschwüren und Verbrennungen verbunden sind.
- Infektionen des Bauchraumes (z.B. Peritonitis)
- Infektionen in der Gynäkologie, einschließlich Adnexitis, Endometritis und Parametritis.
- Sepsis bei Komplikationen nach Behandlung von primären Infektionen des Respirationstraktes, der Harnwege, der Haut und Weichteile
- Gonorrhoe (akute, unkomplizierte urogenitale oder anorektale Infektionen durch beta-Lactamase produzierende oder nicht-produzierende Stämme von *N. gonorrhoeae*)
- in der Chirurgie als zusätzliche Therapie bei durch empfindliche Keime ausgelöste Infektionen.

Bei Infektionen, bei denen grampositive oder anaerobe Keime vermutet werden oder nachgewiesen wurden, muss AZACTAM gemeinsam mit einem anderen Antibiotikum angewendet werden, um geeigneten Schutz zu gewährleisten.

Die offiziellen Empfehlungen und Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von Azactam zu beachten.

## 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers, dem Alter, dem Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten.

#### Erwachsene

Art der Infektion	Dosis von Aztreonam	Dosierungsintervalle (Stunden)
Infektionen d. Nieren u. ableitenden Harnwege	500 mg bzw. 1 g	8 bzw. 12
Mittelschwere systemische Infektionen	1 g bzw. 2 g	8 bzw. 12
Schwere systemische oder lebensbedrohliche Infektionen	2 g	6 bzw. 8

Eine maximale Tagesdosis von 8 g Aztreonam soll nicht überschritten werden.

Bei einer Einzelgabe von mehr als 1 g Aztreonam, einer bakteriellen Sepsis oder einem lokalisierten Parenchym-Abszess (z.B. Abszess im Abdomen), Peritonitis oder anderen schweren systemischen oder lebensbedrohlichen Infektionen soll Aztreonam intravenös verabreicht werden.

Bei systemischen Infektionen, hervorgerufen durch *Pseudomonas aeruginosa*, wird wegen des oft schweren Verlaufs eine Initialtherapie mit 2 g Aztreonam alle 6 oder 8 Stunden empfohlen.

Bei akuter unkomplizierter Gonorrhoe und akuter unkomplizierter Cystitis ist eine Einmalgabe von 1 g Aztreonam intramuskulär wirksam.

#### Kinder und Jugendliche

Die übliche Dosis für Kinder im Alter von über einer Woche beträgt 30 mg/kg Körpergewicht alle 6 bis 8 Stunden. Für Patienten ab 2 Jahren mit schweren Infektionen werden 50 mg/kg alle 6 bis 8 Stunden empfohlen. Bei der Behandlung von Infektion durch *P. aeruginosa* beträgt die empfohlene Dosis für alle Patienten 50 mg/kg alle 6 bis 8 Stunden.

Für Neugeborene mit einem Lebensalter unter einer Woche liegen noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor.

Die maximale tägliche Dosis für Kinder und Jugendliche darf die maximale empfohlene Dosis für Erwachsene nicht überschreiten.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Nierenfunktion der bestimmende Faktor für die Dosierung, da bei diesen Patienten die Nierenfunktion häufig eingeschränkt ist. Der Serumkreatinin-Spiegel ist möglicherweise nicht zur Bestimmung der Nierenfunktion geeignet. Daher soll wie bei allen Antibiotika, die über die Niere ausgeschieden werden, die Kreatinin-Clearance ermittelt und die Dosis entsprechend angepasst werden.

#### Kombinationstherapie

Bei schweren Infektionen mit erfahrungsgemäß hoher Wahrscheinlichkeit des Auftretens von grampositiven Keimen oder Anaerobiern soll initial Aztreonam mit anderen Antibiotika, die gegen diese Keime ausreichend wirksam sind, verabreicht werden.

Bei Patienten mit schweren *Pseudomonas*-Infektionen kann sich die Kombination von Aztreonam mit einem Aminoglykosid wegen der synergistischen Wirkung als nützlich erweisen.

#### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit vorübergehender oder persistierender Niereninsuffizienz kann es zu einem länger anhaltenden Serumspiegel von Aztreonam kommen.

Die Gesamtdosis von Aztreonam muss demnach der Nierenfunktion angepasst werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (verminderter Kreatinin-Clearance) soll mit der üblichen Initialdosis von Aztreonam begonnen werden. Die anschließende Erhaltungsdosis ist abhängig von der Kreatinin-Clearance:

Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Erhaltungsdosis
30 und höher	Standard (obiges Schema)
10 bis 30	halbe Dosis
unter 10	ein Viertel der Dosis*

\*im gewohnten gleichbleibenden Intervall von 6,8 oder 12 Stunden

Werden Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen hämodialysiert, soll zusätzlich zur Erhaltungsdosis nach jeder Hämodialyse 1/8 der Initialdosis verabreicht werden.

Erfahrungen bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen nicht vor.

Bei älteren Patienten ist eine möglicherweise eingeschränkte Nierenfunktion zu berücksichtigen.

#### Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Die Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind limitiert. Es wird empfohlen, bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose in Langzeitbehandlung die Dosis um 20–25% zu reduzieren; dies gilt besonders, wenn gleichzeitig die Nierenfunktion beeinträchtigt ist. Dosisänderungen bei Patienten mit stabiler biliärer Zirrhose oder anderen chronischen Lebererkrankungen sind nicht nötig, außer bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

#### **Dauer der Anwendung**

Abhängig von der Schwere der Infektion beträgt die Behandlungsdauer im Allgemeinen 5 bis 14 Tage. In Ausnahmefällen kann auch bis zum Verschwinden der Krankheitserreger, bzw. bis die Symptome beseitigt sind, über längere Zeit mit Aztreonam weiterbehandelt werden.

#### **Art der Anwendung**

Intramuskuläre Injektion, intravenöse Injektion oder Infusion

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6, unter *Sonstige Hinweise zur Handhabung*.

#### *Intramuskuläre Injektion:*

Die intramuskuläre Injektion soll tief intramuskulär (z.B. M. gluteus maximus) verabreicht werden. Der Zusatz eines Lokalanästhetikums soll nicht erfolgen. Wegen der großen Substanz- und Lösungsmittelmenge sollen Einzeldosen über 1g Trockensubstanz (Aztreonam) nur in dringend notwendigen Fällen i.m. verabreicht werden.

#### *Intravenöse Injektion:*

Die Lösung soll langsam während einer Applikationsdauer von 3-5 Minuten direkt in die Vene oder in den Schlauch eines Infusionsbestecks injiziert werden.

#### *Intravenöse Kurzinfusion und Infusion:*

AZACTAM 1 g oder 2 g-Trockensubstanz kann als Kurzinfusion verabreicht werden.

Infusionsdauer: 20-60 Minuten

### **4.3. Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Allergische Reaktionen

Generell ist Vorsicht bei Patienten mit Allergieneigung (besonders bei Arzneimittelallergien gegen strukturähnliche Wirkstoffe) oder Asthma geboten. Tritt nach Verabreichung des Präparates eine allergische Reaktion auf, ist dieses abzusetzen und eventuell eine unterstützende Behandlung einzuleiten. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern entsprechende Notfallmaßnahmen einschließlich der Gabe von Adrenalin.

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit einer bekannten Penicillinallergie keine Überempfindlichkeit gegenüber Aztreonam zeigen, dennoch ist auch in diesen Fällen Vorsicht geboten.

##### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Die Anwendung bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte vorsichtig erfolgen; die Dosierung ist entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe 4.2).

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten (siehe 4.2).

Kontrollen des Blutbildes sowie Nieren- und Leberfunktionskontrollen sind angezeigt.

Eine Überwachung des Säuren-Basen-Haushaltes ist erforderlich.

##### Schwere Störungen des Blutbildes / der Haut

Im Rahmen der Behandlung mit Aztreonam wurden Fälle von schweren Störungen des Blutbildes (u.a. Pancytopenie) sowie schwere Erkrankungen der Haut (u.a. Epidermolysis acuta toxica) berichtet. In beiden Fällen wird das Absetzen von Aztreonam empfohlen.

##### Krampfanfälle

In seltenen Fällen treten Konvulsionen während einer Therapie mit Beta-Lactamantibiotika einschließlich Aztreonam auf (siehe Abschnitt 4.8).

##### Enzephalopathien

Eine therapeutische Anwendung von Betalaktamasen, einschließlich Aztreonam, kann Enzephalopathien (z.B. Konfusion, Beeinträchtigung des Bewußtseins, Epilepsie, Bewegungsstörungen) auslösen. Diese können insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion als auch infolge einer Überdosierung auftreten.

##### *Clostridium difficile* assoziierter Durchfall (CDAD)

*Clostridium difficile* assoziierter Durchfall (CDAD) wurde bei der Anwendung von fast allen antibakteriellen Substanzen, einschließlich AZACTAM beobachtet und variiert in der Schwere von mildem Durchfall bis hin zu tödlicher Kolitis. CDAD muss bei allen Patienten, bei denen nach der Anwendung von Antibiotika Durchfall auftritt, in Betracht gezogen werden. Eine genaue medizinische Anamnese ist notwendig, da Fälle von CDAD 2 Monate nach der Gabe von antibakteriellen Substanzen auftraten. Wird ein CDAD vermutet oder nachgewiesen, muss die nicht gegen *C. difficile* gerichtete laufende antibiotische Behandlung sofort abgebrochen werden. Peristaltik-hemmende Präparate sind kontraindiziert.

##### Verlängerung der Prothrombinzeit / Anstieg der Aktivität von oralen Antikoagulanzen

Im Rahmen der Behandlung mit Aztreonam wurden seltene Fälle von Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet.

Zusätzlich kam es bei Patienten, die mit Antibiotika (inkl. Beta-Lactamantibiotika) behandelt wurden, häufig zu einem Aktivitätsanstieg von oralen Antikoagulanzen. Eine schwere Infektion oder Entzündung, Begleiterkrankungen, die zu einem Vitamin-K-Mangel führen, sowie das Alter und das Allgemeinbefinden der Patienten scheinen das Risiko zu beeinflussen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzen wird eine entsprechende Überwachung empfohlen (Quickwert alle 2-3 Tage kontrollieren). Eine Dosisanpassung der oralen Antikoagulanzen kann hier angezeigt sein, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Eine Vitamin-K-Gabe ist bei Verminderung des Quickwerts oder gegebenenfalls prophylaktisch angebracht.

#### Gleichzeitige Anwendung von Aminoglykosid-Antibiotika

Bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosid-Antibiotika und Aztreonam, vor allem wenn hohe Dosen von Aminoglykosid-Antibiotika gegeben werden oder Langzeittherapie wird, ist die Nierenfunktion zu überwachen, da bei Aminoglykosid-Antibiotika ein potentiell Nephro- und Ototoxizitätsrisiko besteht.

#### Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Keimen

Unter Aztreonam-Behandlung kann es zur Wachstumszunahme von unempfindlichen Keimen kommen. In diesen Fällen ist nach einem Antibiogramm mit einer geeigneten Kombinationstherapie fortzusetzen. Tritt eine Superinfektion auf, sind entsprechende Maßnahmen auszuführen.

#### Kinder

Bei Neugeborenen mit einem Lebensalter unter einer Woche liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, sodass Aztreonam in dieser Patientengruppe nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden soll (siehe Abschnitt 4.2).

#### Arginin

AZACTAM enthält Arginin. Bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht kann die Verabreichung von AZACTAM zu einem Anstieg des Serumarginins, des Insulins und des indirekten Bilirubins führen. Die Konsequenzen einer Exposition gegenüber dieser Aminosäure während der Behandlung von Neugeborenen sind nicht bekannt.

#### Einfluss auf die Serumdiagnostik

Aztreonam ruft ein falsch-positives Ergebnis beim Coombs-Test hervor.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Einige Antibiotika (u.a. Cefoxitin und Imipenem) können *in vitro* durch Beta-Lactamase-Induktion eine antagonistische Wirkung zu AZACTAM und anderen Beta-Lactamantibiotika gegen bestimmte gramnegative Erreger wie Enterobacter- und Pseudomonas-Spezies ausüben.

Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzen wird eine entsprechende Überwachung empfohlen. Eine Dosisanpassung der oralen Antikoagulanzen kann hier angezeigt sein, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Eine synergistische Wirkung mit Aminoglykosidantibiotika gegen zahlreiche Stämme von Pseudomonas-Spezies und Enterobakterien ist *in vitro* nachgewiesen. Pharmakokinetische Untersuchungen nach Einmalgabe zeigten keine Interaktionen von Aztreonam mit Gentamicin, Cefradin, Clindamycin und Metronidazol.

Gleichzeitige Verabreichung von Probenecid oder Furosemid hat einen Anstieg des Aztreonam-Blutspiegels zur Folge, welcher aber klinisch ohne Bedeutung ist.

Eine Disulfiram-ähnliche Reaktion bei der gleichzeitigen Einnahme von Alkohol ist aufgrund der chemischen Struktur von Aztreonam nicht zu erwarten.

### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Aztreonam passiert die Plazentaschranke und tritt in den Fetalkreislauf über.

Es gibt keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen. Obwohl sich keine Hinweise auf Missbildungen oder eine fruchtschädigende Wirkung im Tierversuch gezeigt haben, ist Aztreonam während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung einzusetzen, da Reproduktionsstudien am Tier nicht immer aussagekräftig für die Wirkung am Menschen sind.

Stillzeit

Aztreonam geht in die Muttermilch über; die Konzentration ist geringer als 1% der gleichzeitigen Serumkonzentration der Mutter. Unter einer Aztreonam-Therapie ist eine Unterbrechung des Stillens zu erwägen.

Fertilität

In Reproduktionsstudien (vor und während Gestation und Laktation) in Ratten über zwei Generationen, bei denen tägliche Dosen bis zum 20fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen verwendet wurden, konnten keine Anzeichen für Auswirkungen auf die Fertilität gefunden werden.

#### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wegen des möglichen Auftretens von Enzephalopathien (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.9) kann dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

#### **4.8. Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (MedDRA-Konvention) und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Selten	Vaginitis, vaginale Candidiasis, Superinfektion mit resistenten Keimen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Selten	Panzytopenie <sup>a</sup> , Thrombozytopenie, Thrombozythämie, Leukozytose, Neutropenie, Anämie, Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem (z.B. Gesichtsoedem, Zungenschwellung, Glottisödem)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Selten	Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Selten	Krampfanfälle <sup>a</sup> , Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Schwindel, Kopfschmerz, Schläfrigkeit
	Nicht bekannt	Dysgeusie; Enzephalopathien (Konfusion, veränderter Bewusstseinszustand, Epilepsie, Bewegungsstörungen) <sup>a</sup>
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	Diplopie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Selten	Vertigo, Tinnitus
<i>Herzerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Tachykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Selten	Hypotonie, Blutungen
	Nicht bekannt	Phlebitis, Thrombophlebitis, Hitzegefühl
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Selten	Schnaufen, Dyspnoe, Niesen, Nasenverstopfung, Giemen
	Nicht bekannt	Bronchospasmus
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Selten	Gastro-intestinale Blutungen, pseudomembranöse Kolitis <sup>a</sup> , Halitosis
	Nicht bekannt	Abdominale Schmerzen, Aphthen, Übelkeit, Brechreiz und/oder Erbrechen, vereinzelte Fälle von <i>C. difficile</i> -assoziierter Diarrhoe, Geschmacksstörung
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Selten	Hepatitis, Ikterus
<i>Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes</i>	Nicht bekannt	Pruritus, Toxische epidermale Nekrolyse <sup>a</sup> , Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Hyperhidrosis, Petechien, Purpura, Urticaria, Hautrötung, Ausschlag, Juckreiz
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Selten	Myalgie
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Selten	Brustspannen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Selten	Brustschmerz, Fieber, Asthenie, Malaise
	Nicht bekannt	Bei schneller Injektion leichtes Brennen an der i.v.- bzw. i.m. Injektionsstelle, Phlebitis / Thrombophlebitis
<i>Untersuchungen</i>	Gelegentlich	Anstieg des Serumkreatinins
	Selten	EKG-Veränderungen, Anstieg der Prothrombin- und partiellen Thromboplastinzeit, positiver Coombs-Test <sup>a</sup>
	Nicht bekannt	Vorübergehender Anstieg der Transaminasen und alkalischen Phosphatase *

\* Normalerweise während der Therapie reversibel und ohne sichtbare Anzeichen oder Symptome einer hepatobiliären Dysfunktion

<sup>a</sup> Siehe Abschnitt 4.4

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 Österreich  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9. Überdosierung**

##### Symptome

Bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

##### Therapie

Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich eine sedierende Therapie, bei anaphylaktischen Reaktionen ist eine sofortige Notfalltherapie einzuleiten.

Aztreonam kann durch Hämodialyse und/oder Peritonealdialyse entfernt werden.

Es zeigte sich, dass Aztreonam durch kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration aus dem Serum entfernt werden kann.

Eine therapeutische Anwendung von beta-Lactamantibiotika, einschließlich Aztreonam, kann Enzephalopathien (z.B. Konfusion, Beeinträchtigung des Bewußtseins, Epilepsie, Bewegungsstörungen) auslösen. Diese können insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion als auch infolge einer Überdosierung auftreten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere beta-Lactam-Antibiotika, Monobactame, ATC-Code: J01DF01

Aztreonam ist der erste Vertreter einer Gruppe von beta-Lactamantibiotika, der Monobactame. Es besitzt eine hohe Stabilität gegenüber beta-Lactamasen bei nahezu fehlender Enzyminduktion. Aztreonam wirkt bakterizid gegen klinisch relevante gramnegative Keime.

##### Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Aztreonam beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung. Die spezifische Affinität von Aztreonam zum PBP 3 erklärt die ausschließliche Aktivität gegenüber Gram-negativen Bakterien.

##### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

##### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Aztreonam kann auf folgenden Mechanismen beruhen:



- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Aztreonam kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalaktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden.

Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Betalaktamase und In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Aztreonam besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.

Aztreonam hat eine grosse Resistenz gegenüber Hydrolyse durch als Richmond Sykes Typen I, III und V klassifizierte bakterielle beta-Lactamasen (sowohl von Plasmiden als auch Chromosomen).

Enzyme des Richmond Sykes Typ IV, welche beispielsweise von *Klebsiella oxytoca* produziert werden, können Aztreonam hingegen hydrolysieren. Ebenfalls ein Enzym des Typs V, PSE 2, produziert von *Pseudomonas aeruginosa*, ist in der Lage, Aztreonam zu hydrolysieren. Auch eine beta-Lactamase, welche von *Bacteroides* produziert wird, kann Aztreonam langsam hydrolysieren. Es wurde diskutiert, ob die Aztreonam-Resistenz einiger beta-Lactamase-produzierender gramnegativer Bakterien durch die Bindung des Enzyms an das Arzneimittel begründet ist, und so eine Bindung an das Penicillin-Protein verhindert wird.

*In vitro* sind gewisse Stämme von *E. cloacae*, welche anfänglich empfindlich waren, gegenüber Aztreonam resistent; nach langer Aztreonam-Behandlung konnten ebenfalls resistente *E. cloacae*-Stämme isoliert werden. Diese Keime waren ebenfalls gegen Cephalosporine der 3. Generation sowie Breitspektrum-Penicilline resistent, können aber empfindlich auf Imipenem reagieren.

- Unzureichende Penetration von Aztreonam durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Aztreonam aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Aztreonam besteht mit Cephalosporinen wie Cefotaxim, Ceftazidim oder Ceftriaxon.

### Grenzwerte

Die Testung von Aztreonam erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1 mg/l	> 16 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

### Prävalenz der erworbenen Resistenz:

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Aztreonam in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine

mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Aztreonam anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Dezember 2012):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> °
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia marcescens</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> \$
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
Alle Gram-positiven Bakterien
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

*Ureaplasma urealyticum*

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

% Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

Eine synergistische Wirkung mit Aminoglykosidantibiotika gegen zahlreiche Stämme von *Pseudomonas*-Spezies, Enterobakterien und andere Gram-negative aerobe Bacilli ist *in vitro* nachgewiesen.

Einige Antibiotika (u.a. Cefoxitin und Imipenem) können durch beta-Lactamase-Induktion eine antagonistische Wirkung zu AZACTAM und anderen beta-Lactamantibiotika gegen bestimmte Gram-negative Erreger wie Enterobacter- und *Pseudomonas*-Spezies ausüben.

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Aztreonam ist auch nach intramuskulärer Gabe vollständig verfügbar und penetriert rasch in Körperflüssigkeiten und Gewebe. Der maximale Plasmaspiegel wird bei intravenöser Infusion sofort nach Verabreichung, bei intramuskulärer Injektion nach etwa einer Stunde erreicht.

Die Serumeiweißbindung liegt bei 56% und ist dosisunabhängig.

### Biotransformation und Elimination

Die Serumhalbwertszeit von Aztreonam liegt bei Personen mit normaler Nierenfunktion zwischen 1,5 und 2,0 Stunden (durchschnittlich 1,7 Stunden). Aztreonam wird zu 60-70% unverändert über die Nieren ausgeschieden, mit entsprechend hohen und lang anhaltenden wirksamen Konzentrationen im Urin. Der Rest wird zum Teil als inaktive Metaboliten über den Urin oder unverändert als Metaboliten im Stuhl ausgeschieden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei unreifen Neugeborenen ist die Serumhalbwertszeit verlängert (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“ und „Kinder und Jugendliche“).

Die Pharmakokinetik von Aztreonam bei Kindern variiert mit dem Alter.

Achtung: Eine Anwendung in der Patientengruppe von Neugeborenen unter einer Woche muss genau geprüft werden, da die Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit limitiert sind (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: „Kinder und Jugendliche“).

Untersuchungen an gesunden Probanden, denen 500 mg bzw. 1 g Aztreonam im Intervall von 8 Stunden über 7 Tage verabreicht wurden, ergaben keinen Hinweis auf Kumulation der Substanz.

### In folgenden Körperflüssigkeiten und Geweben erreicht Aztreonam messbare Konzentrationen:

Körperflüssigkeiten:

Galle, Blasenflüssigkeit, Bronchialsekret, Liquor cerebrospinalis (entzündete Meningen), Perikardialflüssigkeit, Pleuraflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit und Synovia.

Gewebe:

Herzohren, Endometrium, Eileiter, Fett, Femur, Gallenblase, Niere, Dickdarm, Leber, Lunge, Myometrium, Ovar, Prostata, Skelettmuskel, Haut und Brustbein.

## 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Genotoxizitätsstudien mit Aztreonam an trächtigen Ratten und Hasen ergaben keinen Hinweis auf embryo- oder fetotoxische sowie teratogene Effekte. Reproduktionsstudien an Ratten ergaben keinen Hinweis auf Fertilitätsstörungen. Präklinische Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Arginin

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Mit Nafcillin-Natrium, Cefradin und Metronidazol sind Aztreonamlösungen nicht kompatibel. Daten zur Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln liegen nicht vor.

In 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%-iger Glukoselösung können AZACTAM-Infusionslösungen (nicht über 2% w/v) mit Clindamycin-Phosphat, Gentamycin-Sulfat, Cefazolin-Natrium in den üblichen klinisch verwendeten Konzentrationen gemischt werden.

Mischungen mit anderen Arzneistoffen oder Mischungen mit den oben genannten Arzneistoffen in Konzentrationen außerhalb der Spezifikation sind nicht empfohlen, da keine Daten zur Kompatibilität vorliegen.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Rekonstitution:

Injektionslösungen von AZACTAM 1 g oder 2 g -Trockensubstanz für i.m.-Injektionen und Infusionslösungen (maximal 2% w/v) können 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Mischungen mit den in Punkt 6.2 empfohlenen Antibiotika sind bei Raumtemperatur für 48 Stunden oder gekühlt 7 Tage stabil.

Aztreonam-Infusionslösungen mit Ampicillin-Zusatz in 0,9% Natriumchlorid sind gekühlt für 48 Stunden, und bei Raumtemperatur 24 Stunden haltbar; die Stabilität in 5%-iger Glukoselösung beträgt gekühlt 8 Stunden, und bei Raumtemperatur 2 Stunden.

Injektionslösungen, die konzentrierter als 2% w/v sind und intravenös verabreicht werden sollen, müssen unmittelbar nach Herstellung verwendet werden.

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Nicht über 25°C lagern. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche (15 ml) aus farblosem Glas (Typ III Ph.Eur.) mit Chlorbutylkautschukstopfen und Aluminium-Bördelkappe

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche, 10 x 1 Durchstechflasche (Bündelpackung)

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Sonstige Hinweise zur Handhabung:

Nach Zusetzen des Lösungsmittels soll die Durchstechflasche sofort kräftig geschüttelt werden. Abhängig von der Aztreonam-Konzentration und dem Lösungsmittel ist die zubereitete Injektions- bzw.

Infusionslösung farblos bis leicht gelblich; sie kann beim Stehenlassen leicht rosa werden (die Wirksamkeit wird dadurch nicht beeinträchtigt). Sämtliche Parenteralia sollten generell vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden, wenn die Lösung bzw. Behälter zulassen.

Fertige Lösungen dürfen nur einmal verwendet, etwaige Reste müssen vernichtet werden.

*Intramuskuläre Injektion:*

1 g Trockensubstanz soll in wenigstens 3 ml Wasser für Injektionszwecke, bakteriostatischem Wasser für Injektionszwecke (mit Benzylalkohol oder mit Methyl- oder Propylparaben), isotoner Kochsalzlösung oder bakteriostatischer Kochsalzlösung (mit Benzylalkohol) gelöst werden (Gesamtvolumen ca. 4 ml). Die verschiedenen Stärken (1 g oder 2 g) von AZACTAM sind in der entsprechenden Menge Wasser für Injektionszwecke oder isotoner Kochsalzlösung aufzulösen.

Bitte beachten: Lösungsmittel, die Benzylalkohol beinhalten, sind nicht für die Anwendung bei Neugeborenen geeignet.

*Intravenöse Injektion:*

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in 6-10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

*Intravenöse Kurzinfusion und Infusion:*

Die verschiedenen Stärken (1 g oder 2 g) von AZACTAM sind in der entsprechenden Menge Wasser für Injektionszwecke aufzulösen:

z.B. 1 g Aztreonam wird in mindestens 3 ml Wasser gelöst.

Diese Lösung kann (mit Ausnahme von Natriumhydrogencarbonatlösungen) mit folgenden Elektrolyt-, Glukose- und Mannitol-Lösungen zur Infusion weiter verdünnt werden, wie z.B.:

Natriumchloridlösung 0,9%

Ringerlösung (mit Milchsäure)

Glukose-Lösung 5%

Glukose-Lösung 10%

Glukose-Lösung 5% mit Natriumchloridlösung 0,9%, 0,45% oder 0,2%

Natriumlactatlösung (M/6 Natriumlactat)

Mannitollösung 5%

Mannitollösung 10%

Die Endkonzentration von Aztreonam soll 2% w/v nicht übersteigen.

Nach Auflösen in Wasser für Injektionszwecke sind pro Gramm Aztreonam mindestens 50 ml der geeigneten Infusionslösung erforderlich (z.B. mindestens 50 ml AZACTAM 1 g-Trockensubstanz).

Aztreonam-Infusionslösungen sollen nicht mit anderen Arzneimitteln außer mit den nachfolgend angeführten Antibiotika gemischt werden (siehe auch Punkt 6.2. *Inkompatibilitäten*):

Clindamycin-Phosphat, Gentamycin-Sulfat, Cefazolin-Natrium.

Soll eine Lösung von AZACTAM abwechselnd mit einem anderen, nicht kompatiblen, Arzneimittel über den gleichen Infusionsschlauch infundiert werden, muss der Infusionsschlauch vor und nach Verabreichung mit einer geeigneten Infusionslösung, welche mit beiden Arzneimitteln kompatibel ist (siehe auch Punkt 6.2), durchgespült werden. Die beiden Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Damit die komplette Dosis infundiert wird, muss bei der Anwendung eines 3-Wege-Hahn Infusionsbestecks darauf geachtet werden, dass das notwendige berechnete Volumen Aztreonam-Lösung verabreicht wird. Es kann auch während der Verabreichung einer kompatiblen Infusionslösung mittels eines Infusionsbestecks mit Volumenkontrolle AZACTAM in der initialen Verdünnung beigefügt werden. In diesem Fall sollte die Endkonzentration von Aztreonam 2% w/v nicht übersteigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

AZACTAM 1 g – Trockenstechampulle: 1-18328

AZACTAM 2 g – Trockenstechampulle: 1-18329

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. September 1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Mai 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2018

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

NR, apothekenpflichtig