

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Azactam 1000 mg pó para solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O frasco para injetáveis contém 1 g de aztreonam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Para administração intramuscular (I.M.) ou intravenosa (I.V.).

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Azactam está indicado no tratamento de infecções provocadas por microrganismos Gram-negativos suscetíveis, nomeadamente:

- infecções do trato urinário complicadas e não complicadas (incluindo pielonefrite, cistite inicial e recorrente, bactériuria assintomática);
- infecções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia, bronquite); bacteremia, septicemia, meningite (por *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*);
- infecções dos ossos e articulações, da pele e estruturas cutâneas (incluindo as associadas a feridas pós-operatórias, úlceras, queimaduras);
- infecções intra-abdominais (incluindo peritonite), infecções ginecológicas (incluindo doença inflamatória pélvica, endometrite e celulite pélvica), gonorreia (infecções urogenitais ou anorectais não complicadas agudas, devidas a estirpes de *N. gonorrhoeae* produtoras ou não produtoras de beta-lactamase).

Azactam está indicado como terapêutica adjuvante da cirurgia no tratamento de infecções provocadas por microrganismos sensíveis (incluindo abcessos, infecções complicadas por perfurações viscerais, infecções cutâneas e infecções em superfícies serosas) e como terapêutica concomitante em infecções em que haja suspeita ou evidência de microrganismos Gram-positivos ou anaeróbicos (o aztreonam tem que ser associado com outros antibióticos para fornecer uma cobertura antibiótica adequada).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Via intramuscular (I.M.) ou intravenosa (I.V.).

A dose e a via de administração devem ser determinadas pela suscetibilidade do microrganismo causal, pela gravidade da infecção e pelo estado geral do doente.

Adultos:

Tipo de infecção	Dose	Frequência (horas)
Infecções do trato urinário	500 mg ou 1 g	8 ou 12
Infecções sistémicas moderadamente graves	1g ou 2 g	8 ou 12
Infecções sistémicas graves ou de risco de vida	2 g	6 ou 8

Dose máxima recomendada: 8 g por dia.

A via intravenosa é recomendada para doentes que necessitam de doses únicas superiores a 1 g ou para doentes com septicemia bacteriana, abcesso parenquimatoso localizado (por. ex. abcesso intra-abdominal), peritonite ou outras infecções sistémicas graves ou ameaçadoras para a vida.

Infecções graves por *Pseudomonas aeruginosa*: devido à natureza grave das infecções causadas por este organismo, recomenda-se a dose de 2 g de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas, pelo menos como terapêutica inicial nas infecções sistémicas.

Gonorreia aguda / Cistite aguda não complicadas: uma dose única de 1 g de aztreonam por via intramuscular é eficaz no tratamento da gonorreia aguda não complicada e da cistite aguda não complicada.

#### População pediátrica

Nas crianças com mais de uma semana de vida, a posologia usual é de 30 mg/kg cada 6 a 8 horas. Em infecções graves em crianças com dois anos ou mais de idade, recomenda-se a administração de 50 mg/kg cada 6 a 8 horas. No tratamento de infecções provocadas por *P. aeruginosa* a dose recomendada para todos os doentes é de 50 mg/kg cada 6 a 8 horas. A dose máxima diária pediátrica não deve exceder a dose máxima recomendada para o adulto.

#### Doentes com insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal transitória ou persistente podem ocorrer concentrações séricas prolongadas de aztreonam, pelo que depois da dose inicial se deve reduzir a posologia do Azactam para metade em doentes com uma depuração da creatinina estimada entre 10 a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ), tal como nos em hemodiálise, deve ser dada a dose habitual inicialmente e a dose de manutenção deve ser de um quarto da dose inicial habitual, administrada em intervalos fixos habituais de 6, 8 ou 12 horas.

Nas infeções graves ou potencialmente fatais, para além da dose de manutenção, deve administrar-se um oitavo da dose inicial após cada sessão de hemodiálise.

#### Doentes com compromisso hepático

É recomendada uma redução de 20% a 25% da dose no tratamento a longo prazo de doentes com cirrose alcoólica, especialmente nos casos em que a função renal também esteja afetada.

#### Doentes idosos

O estado da função renal é o principal determinante da posologia nos idosos; estes doentes em particular podem ter a função renal diminuída. A creatinina sérica pode não ser um determinante preciso do estado da função renal. Tal como se verifica com todos os antibióticos que são eliminados pelo rim deve determinar-se a depuração da creatinina e proceder às modificações posológicas apropriadas, se necessário.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Reações alérgicas

Antes de iniciar o tratamento com Azactam deve averiguar-se da ocorrência de reações de hipersensibilidade. Os antibióticos, tal como outros medicamentos, devem ser administrados com precaução nos doentes com antecedentes de reações alérgicas a compostos relacionados. Se ocorrer uma reação alérgica, interromper o tratamento e instituir medidas de suporte adequadas. As reações de hipersensibilidade graves podem exigir a administração de epinefrina ou outras medidas de emergência.

##### Compromisso renal/hepático

Em doentes com funções hepática ou renal diminuídas recomenda-se uma monitorização adequada durante a terapêutica (ver também a secção 4.2 em relação à redução da dose).

##### Doenças do sangue graves/Afeções dos tecidos cutâneos graves

Foram notificadas doenças do sangue graves (incluindo pancitopenia) e afeções dos tecidos cutâneos graves (incluindo necrólise epidérmica tóxica) com a utilização de aztreonam. Em caso de alterações graves do hemograma e dos tecidos cutâneos, recomenda-se a interrupção de aztreonam.

##### Convulsões

Foram raramente notificadas convulsões durante o tratamento com beta-lactâmicos, incluindo o aztreonam (ver secção 4.8).

##### Diarreia associada a Clostridium difficile

Foi notificada diarreia associada a Clostridium difficile com a utilização de praticamente todos os

antibióticos, incluindo o aztreonam, podendo a gravidade variar de diarreia ligeira a colite fatal. A diarreia associada a Clostridium difficile tem de ser considerada em todos os doentes com diarreia após a utilização de antibióticos. É necessária a história clínica uma vez que foi notificado que a diarreia associada a Clostridium difficile ocorre durante 2 meses após a utilização de agentes antibacterianos. Se se suspeitar, ou confirmar, de diarreia associada a Clostridium difficile poderá ter de ser interrompida a utilização de antibióticos a decorrer não direcionados contra o Clostridium difficile. Não deve ser administrada medicação que iniba o peristaltismo intestinal.

**Prolongamento do tempo de protrombina/atividade dos anticoagulantes orais aumentada**  
Em doentes a receber aztreonam foi raramente notificado prolongamento do tempo de protrombina. Adicionalmente, em doentes a receber antibióticos, incluindo beta-lactâmicos, foram notificados inúmeros casos de atividade dos anticoagulantes orais aumentada. A infecção ou inflamação graves e a idade e condição geral do doente parecem ser fatores de risco. Quando forem prescritos concomitantemente anticoagulantes deve ser efetuada monitorização adequada. Pode ser necessário ajustes na dose de anticoagulante oral para manter o nível desejado de anticoagulação (ver secção 4.5 e 4.8).

#### **Utilização concomitante com aminoglicosidos**

No caso de se utilizar concomitantemente o aztreonam com um aminoglicosido, especialmente se forem utilizadas doses elevadas do aminoglicosido ou se a terapêutica for prolongada, a função renal deve ser monitorizada devido à nefrotoxicidade e ototoxicidade potenciais dos aminoglicosidos.

#### **Sobrecrescimento de organismos não suscetíveis**

O uso de antibióticos pode desencadear o desenvolvimento exagerado de microrganismos não suscetíveis, incluindo os Gram-positivos e fungos. Se ocorrer uma superinfecção durante a terapêutica, devem ser tomadas medidas adequadas.

#### **População pediátrica**

Os dados sobre a eficácia e segurança são limitados em recém-nascidos com menos de 1 semana de idade, pelo que o uso nesta população necessita de ser cuidadosamente avaliado (ver secção 4.2).

#### **Arginina**

O Azactam contém arginina. Os estudos realizados em recém-nascidos de baixo peso demonstraram que a arginina administrada na formulação de Azactam pode aumentar as concentrações séricas de arginina, insulina e bilirrubina indireta. Não estão completamente esclarecidas as consequências da exposição a este aminoácido durante o tratamento de recém-nascidos.

#### **Interferência com testes serológicos**

Durante o tratamento com aztreonam pode haver teste de Coombs direto ou indireto positivo.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A administração concomitante de probenecide ou furosemida com aztreonam provoca aumentos clinicamente insignificantes nos níveis séricos de aztreonam.

Devido à indução de beta-lactamases, descobriu-se que alguns antibióticos (por ex. cefoxitina, imipenem) causam antagonismo com muitos beta-lactâmicos, incluindo o aztreonam, para alguns

aeróbios Gram negativos, tais como as espécies Enterobacter e Pseudomonas.

Quando forem prescritos concomitantemente anticoagulantes deve ser efetuada monitorização adequada. Pode ser necessário ajustes na dose de anticoagulante oral para manter o nível desejado de anticoagulação (ver secção 4.4 e 4.8).

Os estudos farmacocinéticos de dose única não mostraram qualquer interação significativa entre o aztreonam e gentamicina, naftcilina sódica, cefradina, clindamicina ou metronidazol. Não se registaram relatos de reações semelhantes ao dissulfiram com a ingestão do álcool (não é inesperado dado que o aztreonam não contém uma cadeia metil-tetrazol).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

O aztreonam atravessa a placenta e penetra na circulação fetal. Não foram realizados estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. Os estudos efetuados durante a gravidez no rato e no coelho, com doses diárias até 15 e 5 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada no ser humano, não revelaram evidência de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade. Os estudos de reprodução no animal nem sempre predizem a resposta no ser humano, pelo que o aztreonam deverá apenas ser utilizado na gravidez se claramente necessário.

##### Amamentação

O aztreonam é excretado no leite em concentrações que são inferiores a 1% das concentrações obtidas no soro materno obtido simultaneamente, pelo que se recomenda considerar a interrupção temporária da amamentação durante o tratamento com o aztreonam.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Azactam é habitualmente bem tolerado.

Nos ensaios clínicos os efeitos adversos não foram frequentes, com cerca de 2 % dos doentes a interromper a terapêutica.

A frequência das reações adversas listadas abaixo, apresentadas por classes de sistemas de órgão, termo MedDRA e frequência, notificadas durante a experiência clínica ou experiência do pós-comercialização, é definida utilizando a seguinte convenção:

muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo MedDRA
Infeções e infestações	Raras	Vaginite, candidíase vaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raras	Pancitopenia, trombocitopenia, trombocitemia, leucocitose, neutropenia, anemia, eosinofilia,
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Reação anafilática, angioedema

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo MedDRA
Perturbações do foro psiquiátrico	Raras	Estado confusional, insónias
Doenças do sistema nervoso	Raras	Convulsões, parestesia, tonturas, cefaleias
Afeções oculares	Raras	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Raras	Vertigens, acufenos
Vasculopatias	Raras	Hipotensão, hemorragia
	Desconhecida	Flebite, tromboflebite, afrontamento
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raras	Síbilo, dispneia, espirros, congestão nasal
	Desconhecida	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	Raras	Hemorragia gastrointestinal, colite pseudomembranosa a), ozostomia
	Desconhecida	Dores abdominais, ulceração da boca, náuseas, vômitos, diarreia, disgeusia
Afeções hepatobiliares	Raras	Hepatite, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Necrólise epidérmica tóxica a), eritema multiforme, dermatite exfoliativa, hiperidrose, petéquias, púrpura, urticária, erupção cutânea, prurido
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raras	Mialgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Raras	Hipersensibilidade dolorosa da mama
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raras	Dor torácica, pirexia, astenia, mal-estar geral
	Desconhecida	Mal-estar do local da injeção
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Creatininemia aumentada
	Raras	Eletrocardiograma com alteração, tempo de protrombina prolongado, tempo parcial de tromboplastina ativada prolongada, teste de Coombs positivo
	Pouco frequentes	Transaminases aumentadas*, fosfatase alcalina no sangue aumentada*

a) Ver secção 4.4\* Geralmente reversível durante a terapêutica e sem sinais ou sintomas de afeções hepatobiliares

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Se necessário o aztreonam pode ser eliminado por hemodiálise e/ou diálise peritoneal; pode ser eliminado do sangue por hemofiltração arteriovenosa contínua.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.3 - Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Monobactamos, código ATC: J01D F01

O aztreonam é um monobactâmico; é um antibiótico beta-lactâmico, monocíclico, sintético, com uma atividade bactericida contra um largo espectro de patogénios Gram-negativos aeróbicos.

Ao contrário de outras classes de antibióticos beta-lactâmicos, os monobactâmicos têm uma estrutura nova, formada por um anel simples com um radical sulfônico na posição 1.

Microbiologia: O aztreonam tem uma atividade potente e específica in vitro contra um largo espectro de Gram-negativos aeróbicos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. A ação bactericida do aztreonam resulta da inibição da síntese da parede celular das bactérias, devido a uma alta afinidade do aztreonam para as proteínas de ligação penicilínica (PBP3). O aztreonam, ao contrário da maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, não é um indutor da atividade de beta-lactamases e a sua estrutura molecular é altamente resistente à hidrólise pelas beta-lactamases (penicilinase e cefalosporinase) produzidas pela maior parte dos microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos.

O aztreonam é normalmente ativo contra microrganismos Gram-negativos aeróbicos que são resistentes a antibióticos hidrolisados pelas beta-lactamases. O aztreonam in vitro mantém a sua atividade antimicrobiana a pH 6 a 8, assim como na presença de soro humano e sob condições anaeróbicas.

O aztreonam é ativo in vitro contra a maior parte das estirpes dos seguintes microrganismos:

*Escherichia coli*,

*Enterobacter*

*Klebsiella* (incluindo *K. pneumoniae* e *K. oxytoca*)

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Morganella morganii*

*Providencia* (incluindo *P. stuartii* e *P. rettgeri*)

*Pseudomonas*, incluindo *P. aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Neisseria gonorrhoeae* (incluindo estirpes produtoras de penicilinase)

*Haemophilus influenzae* (incluindo estirpes resistentes à ampicilina e outras produtoras de penicilinase)

*Citrobacter*

algumas estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus*.

O aztreonam é também ativo in vitro contra outros microrganismos Gram negativos aeróbicos:

*Salmonella*

*Shigella*

*Pasteurella multocida*

*Yersinia enterocolitica*

*Aeromonas hydrophila*

*Neisseria meningitidis*

A associação de aztreonam e aminoglicosídos mostrou in vitro um efeito sinérgico contra a maior parte das estirpes de *P. aeruginosa*, muitas estirpes de *Enterobacteriaceae* e outros bacilos Gram-negativos aeróbicos. Devido à indução de betalactamasas certos antibióticos (ex. Cefoxitina, imipenem) mostraram causar antagonismo com muitos beta-lactâmicos, incluindo o aztreonam perante alguns microrganismos Gram-negativos aeróbicos.

A alteração da flora intestinal anaeróbica causada por antibióticos de largo espectro pode permitir uma multiplicação de patogénios potenciais, como a *Candida* e espécies de *Clostridium*. Em estudos in vitro o aztreonam tem pouco efeito na microflora intestinal. Não se encontrou o *Clostridium difficile* ou a sua toxina em modelos animais após a administração de aztreonam.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Adultos: Uma única perfusão intravenosa durante 30 minutos de doses de 500 mg, 1 g e 2 g de Azactam em voluntários saudáveis produziu concentrações plasmáticas de 54, 90 e 204 micrograma/ml, respectivamente, imediatamente após a administração; ao fim de 8 horas, as concentrações plasmáticas eram 1,3 e 6 micrograma/ml, respectivamente. As mesmas doses administradas como injeção única por via intravenosa durante 3 minutos, produziram ao fim de cinco minutos concentrações plasmáticas de 58, 125 e 242 micrograma/ml.

No quadro apresentam-se as concentrações séricas de aztreonam em indivíduos saudáveis com doses de 500 mg e 1 g por via intramuscular; as concentrações séricas de pico surgem ao fim de 1 hora após a administração IM. As concentrações séricas de aztreonam depois de doses únicas idênticas IM ou IV são comparáveis ao fim de 1 hora (1,5 hora após o início da perfusão intravenosa) com idênticas descidas nas concentrações séricas.

As concentrações plasmáticas de aztreonam após doses únicas de 500 mg ou 1 g (intramuscular ou endovenosa) ou de 2 g (endovenoso) excedem as CIM90 para *Neisseria*, *H. influenzae* e a maior parte das *Enterobacteriaceae* durante 8 horas (para o *Enterobacter* os níveis séricos na 8<sup>a</sup> hora excedem a CIM para 80% das estirpes). Para a *P. aeruginosa*, uma dose única de 2 g por via endovenosa produz concentrações séricas que excedem a CIM90 durante aproximadamente 4 a 6 horas. Estas doses de aztreonam produzem concentrações médias urinárias que excedem as CIM90 para os mesmos microrganismos durante 12 horas.

A semivida sérica do aztreonam foi de 1,7 horas (1,5 a 2,0 horas) em indivíduos com função renal normal, independentemente da dose e da via de administração. Em indivíduos saudáveis, a clearance sérica foi de 91 ml/min e a clearance renal foi de 56 ml/min; o volume médio de distribuição na fase de equilíbrio situou-se nos 12,6 litros, aproximadamente equivalente ao volume do fluido extracelular.

Nos doentes com função renal diminuída a semivida sérica do aztreonam está prolongada (ver

secção 4.2). A semivida sérica do aztreonam é prolongada ligeiramente nos doentes com insuficiência hepática.

As concentrações urinárias médias de aztreonam são aproximadamente de 1100, 3500 e 6600 micrograma/ml nas primeiras 2 horas após uma dose única de 500 mg, 1 g ou 2 g por via intravenosa (perfusão de 30 minutos), respetivamente. As concentrações médias obtidas na urina colhida entre as 8 e as 12 horas variam entre 25 a 120 micrograma/ml. Após a injeção intramuscular de 500 mg e 1 g de Azactam, as concentrações urinárias são aproximadamente de 500 e 1200 micrograma/ml, respetivamente, nas primeiras 2 horas, descendo para 180 e 470 micrograma/ml nas amostras colhidas entre as 6 e as 8 horas. Nos indivíduos saudáveis, o aztreonam é excretado na urina por secreção tubular ativa e filtração glomerular. Aproximadamente 60 a 70% da dose administrada por via endovenosa ou intramuscular é recuperada na urina ao fim de 8 horas. A excreção urinária de uma dose única por via parentérica está essencialmente completa às 12 horas após a injeção. Cerca de 12% de uma dose única endovenosa marcada radioactivamente é recuperada nas fezes.

A administração intramuscular ou endovenosa de uma dose única de 500 mg ou 1 g de Azactam de 8 em 8 horas durante 7 dias a indivíduos saudáveis não produz acumulação aparente de aztreonam ou modificação da sua biodisponibilidade; a ligação às proteínas plasmáticas situa-se em 56% sendo independente da dose. Cerca de 6% de uma dose intramuscular de 1 g é eliminada na urina como produto inativo do ponto de vista microbiológico.

Concentrações de aztreonam após uma dose única parentérica

Fluido/Tecido	Dose (g)	Via	Horas após injeção	Nº de doentes	Concentrações médias (micrograma/ml ou micrograma/g)
Bílis	1	IV	2	10	39
Líquido de bolhas	1	IV	1	6	20
Secreção brônquica	2	IV	4	7	5
Líquido CFR (meninges inflamadas - adulto)	2	IV	0,9-4,3	16	3
Líquido pericárdico	2	IV	1	6	33
Líquido pleural	2	IV	1,1-3,0	3	51
Líquido sinovial	2	IV	0,8-1,9	11	83
Apêndice auricular	2	IV	0,9-1,6	12	22
Endométrio	2	IV	0,7-1,9	4	9
Trompa de falópico	2	IV	0,7-1,9	8	12
Gordura	2	IV	1,3-2,0	10	5
Fémur	2	IV	1,0-21	15	16
Vesícula biliar	2	IV	0,8-13	4	23
Rim	2	IV	2,4-5,6	5	67
Intestino grosso	2	IV	0,8-1,9	9	12
Fígado	2	IV	0,9-2,0	6	47
Pulmão	2	IV	1,2-2,1	6	22
Miométrio	2	IV	0,7-1,9	9	11
Ovário	2	IV	0,7-1,9	7	13
Próstata	1	IM	0,8-3,0	8	8
Músculo esquelético	2	IV	0,3-0,7	6	16

Pele	2	IV	0,0-1,0	8	25
Esterno	2	IV	1	6	6

A concentração do aztreonam na saliva 30 minutos após uma dose única intravenosa de 1 g foi de 0,2 micrograma/ml; no leite 2 horas após a administração endovenosa de uma dose única de 1 g foi de 0,2 micrograma/ml e às 6 horas após uma dose única de 1 g intramuscular foi de 0,3 micrograma/ml; no líquido amniótico 6 a 8 horas após uma dose unica endovenosa de 1 g foi de 2 micrograma/ml. A concentração de aztreonam no líquido peritoneal entre uma a seis horas após múltiplas doses endovenosas de 2 g situou-se entre 12 e 90 micrograma/ml.

O aztreonam por via intravenosa atinge rapidamente concentrações terapêuticas no fluído de diálise peritoneal; administrado por via intraperitoneal no fluído de diálise produz rapidamente níveis séricos terapêuticos.

Farmacocinética na pediatria:

A farmacocinética do aztreonam nos doentes pediátricos varia com a idade. Os dados de segurança e efetividade nos recém-nascidos com idade inferior a uma semana são limitados; a utilização nesta população necessita de ser cuidadosamente avaliada (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos realizados no rato e no coelho não evidenciaram embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade.

No animal não foram realizados estudos de carcinogenicidade. Os estudos toxicológicos não evidenciaram potencial mutagénico e os estudos de reprodução não revelaram evidência de compromisso na fertilidade.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Arginina

### 6.2 Incompatibilidades

Soluções de perfusão intravenosa de azactam que não excedam 2% m/v, preparadas com cloreto de sódio injetável a 0,9% ou dextrose injetável a 5% aos quais tenha sido adicionado fosfato de clindamicina, sulfato de gentamicina, sulfato de tobramicina ou cefazolina sódica em concentrações usadas geralmente na prática clínica, são estáveis até 48 horas à temperatura ambiente ou durante 7 dias sob refrigeração.

As misturas de ampicilina sódica com aztreonam em cloreto de sódio injetável a 0,9% são estáveis durante 24 horas à temperatura ambiente e 48 horas sob refrigeração; a estabilidade em dextrose injetável a 5% é de 2 horas à temperatura ambiente e 8 horas sob refrigeração.

Outras misturas, ou misturas dos medicamentos acima mencionados em concentrações fora das especificadas, não são recomendadas uma vez que os dados de compatibilidade não estão disponíveis.

O aztreonam é incompatível com a nafcilina sódica, a cefradina e o metronidazol.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a reconstituição: 24 horas, conservar a temperatura inferior a 30°C ou 3 dias conservar no frigorífico (2 °C - 8°C).

Soluções com concentração superior a 2% p/v (1 g de aztreonam em 50 ml) devem ser usadas imediatamente após a preparação.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro com 1 g de aztreonam Embalagens de 1 ou 4 unidades.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição da solução: Imediatamente após a adição do solvente, o frasco deve ser vigorosamente agitado. As soluções reconstituídas não se destinam para emprego em doses múltiplas; no caso de não utilizar todo o conteúdo do frasco em dose única, deve inutilizar-se a solução restante.

Dependendo da concentração e do solvente, o Azactam depois da reconstituição produz uma solução incolor a amarelo-palha claro ou ligeiramente cor-de-rosa (a potência não é afetada). Sempre que a solução e o recipiente o permitam os injetáveis devem ser inspecionados para avaliar da presença de partículas estranhas e da alteração da cor.

Administração intramuscular:

Reconstituir o frasco com pelo menos 3 ml de um dos seguintes solventes:

- água para preparações injetáveis,
- cloreto de sódio a 0,9%

Administrar por injeção profunda numa grande massa muscular (como o quadrante superior externo do gluteus maximum ou na parte lateral da coxa). Não é necessário nenhum anestésico local.

Administração intravenosa:

Bólis: reconstituir o frasco com 6 a 10 ml de água para preparações injetáveis; injetar diretamente na veia ou no tubo de um sistema de administração adequado, lentamente, durante 3 a 5 minutos.

Perfusão: Cada g de Azactam deve ser inicialmente reconstituído com pelo menos 3 ml de água para preparações injetáveis. A solução resultante deve ser diluída até uma concentração final que não exceda 2% p/v (50 ml por g de Azactam) com uma das seguintes soluções para perfusão:

- cloreto de sódio a 0,9%
- solução de Ringer
- lactato de Ringer

- dextrose a 5% ou 10%
- lactacto de sódio M/6

Em qualquer perfusão intermitente do aztreonam com outro medicamento que não seja compatível do ponto de vista farmacêutico, o sistema de perfusão comum deve ser corrido, antes e depois da perfusão do aztreonam, com uma solução de perfusão apropriada que seja compatível com as soluções medicamentosas; os fármacos não devem ser administrados simultaneamente. Administrar a perfusão no tempo de 20 a 60 minutos. Com o uso de um sistema de administração em Y, recomenda-se o máximo cuidado para calcular o volume necessário da solução de aztreonam de modo a que seja perfundida a dose completa. Pode usar-se durante a perfusão um sistema de controlo do volume para fornecer uma diluição inicial de Azactam na solução de perfusão compatível; neste caso, a diluição final de aztreonam deve fornecer uma concentração que não exceda 2% (p/v).

As soluções de aztreonam para perfusão são compatíveis com o fosfato de clindamicina, o sulfato de gentamicina, o sulfato de tobramicina e a cefazolina sódica (a estabilidade da mistura depende da concentração). Não estão disponíveis dados sobre a compatibilidade de outras misturas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Rua Cláudio Galeno, Edifício Alloga, Cabra Figa  
2635-154 Rio de Mouro  
Portugal

#### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: XXXXXX - 1 unidade, pó para solução injetável, 1000 mg, frasco para injetáveis de vidro

N.º de registo: XXXXXX - 4 unidades, pó para solução injetável, 1000 mg, frasco para injetáveis de vidro

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 1985

Data de revisão: 15 de novembro de 2002

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM  
06-06-2018  
INFARMED