

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

АЗТРЕАБОЛ®

Регистрационный номер: ЛСР-000123/09

Изменение № 4

Срок введения Изменения с «18» 08 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика. Азтреонам - моноциклический бета-лактамный антибиотик. Ядром молекулы является альфа-метил-3-амино-моно-бактамная кислота. Подавляет синтез клеточной стенки, действует бактерицидно, устойчив к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Активен в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей (<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Enterobacter</i> spp.), не действует на грамположительные микроорганизмы и анаэробы. Возможно назначение при аллергии к пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам. Между азтреонамом и аминогликозидами существует перекрестная резистентность. Редко вызывает дисбактериоз. Фармакокинетика При внутримышечном введении абсорбция - быстрая. Время достижения максимальной концентрации - 1 ч. Максимальная концентрация после внутривенного введения 0.5 и 1 г - 54 и 90 мкг/мл соответственно. Проходит гистогематические барьеры и хорошо проникает в	Фармакологические свойства Фармакодинамика. Азтреонам является синтетическим моноциклическим бета-лактамным антибиотиком для парентерального применения. Структурно отличается от других бета-лактамных антибиотиков (таких как пенициллины, цефалоспорины); ядром молекулы является альфа-метил-3-амино-моно-бактамная кислота. Действует бактерицидно: связывается с транспептидазами и нарушает завершающие этапы синтеза клеточной стенки бактерий. Обладает высоким сродством к пенициллин-связывающему белку 3. Высокостойчив к бета-лактамазам (в т.ч. пенициллиназам и цефалоспориномам) грамотрицательных бактерий. Обладает мощной и специфической активностью <i>in vitro</i> в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей, включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Бактерицидное действие проявляется в широком интервале значений pH и в анаэробных условиях. Активен в отношении следующих микроорганизмов как <i>in vitro</i>, так и <i>in vivo</i>: <i>Citrobacter</i> spp., включая <i>C. freundii</i>, <i>Enterobacter</i> spp., включая <i>E. cloacae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> (включая ампициллин-устойчивые и др. пенициллиназопродуцирующие штаммы), <i>Klebsiella</i>

ткани. Период полувыведения - 1.7 ч (при нормальной функции почек), при нарушении выделительной функции и в пожилом возрасте - удлиняется. Проникает через ГЭБ при воспалении мозговых оболочек, проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. Незначительно метаболизируется в печени. 60-75% препарата выводится почками в неизмененном виде, 12% - с желчью. При гемодиализе концентрация в крови снижается на 30-60%).

oxytoca, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., включая *S. marcescens*. Следующие штаммы были чувствительны *in vitro*, однако, клиническое значение этих данных неизвестно: *Aeromonas hydrophila*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включая пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Yersinia enterocolitica*. Устойчивы к Азтреаболу®: грамположительные аэробные кокки и бактерии, *Acinetobacter* spp., анаэробные микроорганизмы, микоплазмы и другие внутриклеточные патогены, *Mycobacterium* spp.

Возможно применение Азтреабол® при аллергии к пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам. Редко вызывает дисбактериоз.

Фармакокинетика. Максимальные сывороточные концентрации (С_{мах}) после однократной 30-ти минутной внутривенной (в/в) инфузии 0,5 г и 1 г азтреонама наблюдаются сразу же после введения и составляют, в среднем, 54 мкг/мл и 90 мкг/мл, соответственно. При внутривенной болюсной инъекции в течение 3 мин средние значения С_{мах}, равные 58 и 125 мкг/мл, достигаются через 5 мин после введения.

После внутримышечной (в/м) инъекции 0,5 г и 1 г С_{мах} определяются через час после введения и составляют, в среднем, 21 мкг/мл и 46 мкг/мл, соответственно.

После в/в или в/м введений азтреонам хорошо распределяется во многих органах и тканях. Терапевтически значимые концентрации, превышающие минимальные

подавляющие концентрации (МПК) для чувствительных микроорганизмов, определяются в синовиальной жидкости, желчи, жидкости перикарда, бронхиальном секрете, интерстициальной жидкости, перитонеальном экссудате, почках, простате, легких, коже, костях, яичниках, эндометрии, миометрии, скелетных мышцах, ткани печени и стенке желчного пузыря, стенке тонкого и толстого кишечника. Проходит через плаценту; в низких концентрациях проникает в грудное молоко. При введении в составе жидкости для перитонеального диализа быстро достигает терапевтических концентраций в сыворотке крови.

Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии – около 13 л, что приблизительно эквивалентно объему внеклеточной жидкости.

Степень связывания с белками плазмы крови – 56%. Выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и тубулярной секреции. Сывороточный клиренс – около 91 мл/мин, почечный клиренс – 56 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1,5-2 часа. Незначительно (менее 6% от введенной дозы) метаболизируется в печени. 60-70% выводится почками в неизмененном виде и в виде неактивного продукта гидролиза бета-лактамного кольца, 12% - через кишечник.

У больных со сниженной функцией почек $T_{1/2}$ азтреонама заметно увеличивается, вследствие чего рекомендуется корректировка дозы. Сывороточные концентрации азтреонама быстро снижаются при гемо- или перитональном диализе.

Показания к применению

Тяжелые генерализованные системные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами: сепсис, эндокардит, менингит, перитонит, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, бронхит), инфекции органов ЖКТ, инфекции желчевыводящих путей (холангит, холецистит, энтероколит), инфекции почек и мочевыводящих путей, урогенитальной сферы (гонорея, пиелонефрит, уретрит, цистит, эндометрит), инфекции костей, кожи и мягких тканей, локализованные паренхиматозные абсцессы, инфицированные ожоги и раны, инфекции или угроза инфекций у больных со сниженным иммунитетом, послеоперационные инфекции (в т.ч. профилактика).

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к азтреонаму микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей, в том числе пневмония, острый и обострения хронического бронхита;
- интраабдоминальные инфекции, включая перитонит;
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и цистит (в т.ч. рецидивирующий);
- гинекологические инфекции, включая эндометрит и параметрит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия.

Азтреабол® показан для периоперационной антибиотикопрофилактики, а также для терапии послеоперационных инфекционных осложнений, в том числе абсцессов различных локализаций, инфекционных осложнений при перфорации полых органов, инфекций кожи и мягких тканей.

Для эмпирической терапии смешанных инфекций, когда нельзя исключить этиологическую роль грамположительных аэробных микроорганизмов и/или анаэробов, рекомендуется комбинировать Азтреабол® с противостафилококковыми антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоридами, ванкомицином, аминогликозидами) и/или противанаэробными антибиотиками (метронидазол, линкозамиды).

Азтреабол® рассматривается как альтернативный антибиотик для лечения инфекций у пациентов с аллергией к пенициллинам,

Противопоказания

Гиперчувствительность, хроническая почечная недостаточность (КК менее 10 мл/мин), печеночная недостаточность, беременность, период лактации и новорожденности.

С осторожностью

Аллергические реакции на др. бета-лактамы антибиотики.

Беременность и лактация

Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в) струйно и капельно.

Дозы устанавливают индивидуально в зависимости от локализации и тяжести инфекции, чувствительности возбудителя.

При пиелонефрите и инфекциях мочевыводящих путей назначают в/м по 0.5-1 г 2-3 раза в сутки.

При системных инфекциях среднетяжелого течения - по 1-2 г 2-3 раза в сутки; при системных инфекциях тяжелого течения - по 2 г 2-4 раза в сутки.

Максимальная суточная доза - 8 г. При сепсисе, перитоните вводят в/в.

При лечении острой неосложненной гонореи и острого неосложненного цистита - однократно в/м 1 г.

Детям в возрасте старше 1 нед назначают по 30 мг/кг 3-4 раза в

цефалоспорином и карбапенемам.

Противопоказания

Гиперчувствительность к азтреонаму или L-аргинину, период лактации, детский возраст (до 9 мес).

С осторожностью

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) (клиренс креатинина 10-30 мл/мин).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

У беременных Азтреабол® используется только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности, что потенциальная польза от применения для матери превышает возможный вред для плода. При необходимости применения препарата кормящими женщинами грудное вскармливание прекращают.

Способ применения и дозы

Азтреабол® вводят внутривенно (струйно, капельно) и внутримышечно.

В/в путь введения рекомендуется у пациентов, которым требуются разовые дозы более 1 г, а также при септицемии, при перитоните или других тяжелых системных или жизнеугрожающих инфекциях.

Взрослым и детям старше 12 лет для лечения инфекций мочевыводящих путей Азтреабол® назначают в дозе 0,5-1,0 г в/в или в/м каждые 8-12 часов. Для терапии среднетяжелых инфекций других локализаций вводят в дозе 1 г или 2 г каждые 8 или 12 часов. В случаях тяжелых или угрожающих жизни инфекций и инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, разовую дозу увеличивают до 2,0 г и вводят в/в с интервалами в 6 или 8 часов.

сутки; детям старше 2 лет при тяжелом течении инфекций - 50 мг/кг 3-4 раза в сутки.

При ХПН (КК 10-30 мл/мин)

назначают половину средней разовой дозы.

Для приготовления растворов используются следующие минимальные количества растворителей:

Флакон (г)	Объем растворителя (мл)
0,5	1,5
1,0	3,0

В качестве растворителя используется вода для инъекций, 5 % или 10 % раствор глюкозы, 0,9 % раствор натрия хлорида.

Флаконы с инъекционными растворами Азтреабол не предназначены для многодозового введения. Содержимое флакона необходимо использовать полностью, оставшийся раствор уничтожить. Растворы Азтреабол для инъекций не следует смешивать с другими лекарственными препаратами; их следует готовить исключительно с использованием растворителей, перечисленных выше.

Для прямого внутривенного введения используют растворители в количестве от 6 до 10 мл на 1 г азтреонама. Раствор вводят непосредственно в вену в течение 2-5 минут, или проводят внутривенное вливание через инфузионную трубку, когда больной уже получает один из названных выше растворов для вливания. Можно также использовать медленное внутривенное вливание с помощью системы с тройником или другой системы. На время вливания раствора, содержащего Азтреабол, вливание другого раствора лучше прекратить. При этом следует особенно внимательно следить за объемами раствора Азтреабол, чтобы

Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 8 г. Продолжительность антибактериальной терапии устанавливается индивидуально, исходя из тяжести инфекции и выделенных возбудителей. Курс лечения зависит от тяжести инфекции; введение препарата должно быть продолжено как минимум 48 ч после исчезновения клинических симптомов инфекции.

При почечной недостаточности коррекция дозы требуется при клиренсе креатинина меньшем либо равном 30 мл/мин /1,73 м².

Лечение начинают с нагрузочной (первой) дозы, которая зависит от локализации и тяжести инфекции (см. таблицу 1).

Таблица 1.

Клиренс креатинина, мл/мин /1,73 м ²			
>30	10-30	<10	Гемодиализ
Коррекции дозы не требуется.	Нагрузочная доза 1-2 г, затем 1/2 от нагрузочной дозы каждые 6, 8 или 12 часов	Нагрузочная доза 0,5, 1 г или 2 г, затем 1/4 от нагрузочной дозы каждые 6, 8 или 12 часов	Нагрузочная доза 0,5, 1 г или 2 г, затем 1/4 от нагрузочной дозы каждые 6, 8 или 12 часов*

* - при тяжелой инфекции - дополнительно 1/8 от нагрузочной дозы после каждого сеанса гемодиализа.

Обычные дозировки Азтреабол[®] у детей от 9 мес. до 12 лет составляют 30 мг/кг каждые 8 часов в/в. Для лечения тяжелых и угрожающих жизни инфекций вводят по 30 мг/кг каждые 6-8 часов в/в. Максимальная доза Азтреабол[®] - 120 мг/кг/сутки.

Правила приготовления растворов для в/в и в/м введения

Внутримышечное введение

Для в/м введения стерильный порошок Азтреабол[®] растворяют в стерильной воде для инъекций или в 0,9% растворе натрия хлорида. Следующие минимальные количества растворителя

быть уверенным в введении необходимой дозы. Если используется система с тройником, следует использовать флаконы на 100 мл, содержащие 0,5 или 1 г азтреонама, который разбавляют в 50 или 100 мл растворителя. При использовании как быстрого, так и медленного вливания, если из аппарата для инфузии вводят также другой лекарственный препарат, необходимо каждый раз перед началом и после окончания вливания Азтреабол промывать его перечисленными выше растворителями.

добавляют непосредственно во флакон с сухим порошком антибиотика:
во флакон, содержащий 0,5 г Азтреабол[®] 1,5 мл
во флакон, содержащий 1,0 г Азтреабол[®] 3,0 мл
Вводят глубоко внутримышечно в участки тела с выраженным мышечным слоем (верхне-наружный квадрант ягодицы или латеральная поверхность бедра). Рекомендуется провести тест на аспирацию, чтобы избежать нежелательного введения раствора в кровеносный сосуд.

Внутривенное введение

Для в/в струйного введения Азтреабол[®] растворяют в стерильной воде для инъекций. Следующие минимальные количества растворителя добавляют непосредственно во флакон с сухим порошком антибиотика:

во флакон, содержащий 0,5 г Азтреабол[®] 6 мл

во флакон, содержащий 1,0 г Азтреабол[®] 10 мл

Вводят в/в медленно, в течение 3-5 мин; возможно введение через специальный узел или порт для инъекций системы для в/в инфузий, если больной получает совместимые с Азтреаболом[®] жидкости парентерально.

Для в/в капельного введения Азтреабол[®] растворяют в два этапа:

- 1) для первичного растворения используют стерильную воду для инъекций из расчета 3 мл растворителя на каждый грамм Азтреабол[®];
- 2) полученный раствор переносят во флакон, содержащий 50-100 мл совместимой инфузионной среды. Вводят через систему для в/в инфузий в течение не менее 30 минут. Растворы Азтреабол[®] совместимы с 0,9% раствором натрия хлорида

Побочные эффекты

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд кожи, мультиформная экссудативная эритема, петехии, крапивница.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, стоматит, изменение вкуса, кандидамикоз.

Со стороны нервной системы: судороги, диплопия, бессонница, головокружение, головные боли, спутанность сознания.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия.

Лабораторные показатели: эозинофилия, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, анемия, нейтропения, повышение активности "печеночных" трансаминаз (АЛТ и АСТ) и ЩФ.

Местные реакции: при в/в введении - флебит, тромбоз, флебит, неприятные ощущения в месте в/м введения.

Прочие: набухание молочных желез, повышенное потоотделение.

(рекомендуется), 5% раствором декстрозы (рекомендуется), 10% раствором декстрозы; водным раствором, содержащим 0,45% натрия хлорида и 5% декстрозы; водным раствором, содержащим 0,9% натрия хлорида и 5% декстрозы; водным раствором, содержащим 0,2% натрия хлорида и 5% декстрозы; раствором Рингера; лактированным раствором Рингера; раствором натрия лактата для инъекций; растворами Нормозол, Нормозол-R, Нормозол-M с 5% глюкозой; 5% и 10% растворами маннитола; 10% раствором инвертного сахара; раствором Ионизол с 5% глюкозой; растворами Изолит Е и Изолит М с 5% глюкозой.

Побочное действие

Аллергические реакции: бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактический шок

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, тромбоцитоз.

Со стороны пищеварительной системы: спастические боли в животе, тошнота, очень редко - желтуха, стоматит, глоссит, нарушения вкуса, неприятный запах изо рта, диарея, вызванная *C. difficile*, включая псевдомембранозный колит или кровотечения из ЖКТ.

Со стороны кожных покровов: крапивница, петехии, кожный зуд, токсический эпидермальный некроз, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, обильное потоотделение.

Со стороны нервной системы: парестезии, судороги, бессонница, головная боль, головокружение.

Со стороны органов чувств: шум в

	ушах, диплопия, извращение вкуса, онемение языка, чихание, заложенность носа. <i>Со стороны дыхательной системы:</i> одышка, боли в грудной клетке, свистящее дыхание. <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> снижение артериального давления, проходящие изменения на ЭКГ (желудочковая бигеминия, желудочковая экстрасистолия), «приливы». <i>Со стороны скелетной мускулатуры:</i> боль в мышцах. <i>Изменения лабораторных показателей:</i> редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, ложноположительная проба Кумбса, повышение креатинина сыворотки крови, увеличение протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени. <i>Местные реакции:</i> флебит, болезненность по ходу вены, неприятные ощущения в месте в/м введения. <i>Прочие:</i> кандидозный вагинит, повышение температуры тела, болезненность молочных желез, слабость, недомогание.
Передозировка Характеризуется полиморфными (неспецифическими) проявлениями. <i>Лечение:</i> симптоматическое, гемо- или перитонеальный диализ. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Фармацевтически несовместим с гепарином и метронидазолом. Синергизм - с ванкомицином,	Передозировка Сведения о передозировке азтреонама отсутствуют. При необходимости, концентрации азтреонама в сыворотке крови могут быть снижены с помощью гемо- и перитонеального диализа. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами При одновременном назначении Азтреабол® с антисинегнойными пенициллинами, ампициллином,

клиндамицином, аминогликозидами, пенициллинами, цефалоспоринами, карбапенемами, метронидазолом.

цефалоспоринами (кроме цефокситина), аминогликозидами и фторхинолонами наблюдаются синергидный эффект в отношении некоторых энтеробактерий и *P.aeruginosa*.

В растворе фармацевтически несовместим с нафциллином, цефрадином и метронидазолом. При одновременном применении не следует смешивать их в одном шприце или одной инфузионной среде; при в/м введении вводить в разные участки тела; при внутривенном введении вводить отдельно, соблюдая определенную последовательность с как можно большим временным интервалом между инъекциями (инфузиями), либо использовать отдельные внутривенные катетеры.

Особые указания

Несмотря на то, что азтреонам практически не оказывает селективного давления на анаэробную микрофлору кишечника, при возникновении диареи во время лечения Азтреаболом® следует проявлять настороженность ввиду возможного развития псевдомембранозного колита. Если диагноз антибиотик-ассоциированной диареи или псевдомембранозного колита установлен, следует немедленно прекратить введение Азтреаболола® и назначить соответствующее лечение.

Как и в случае других антибиотиков, применение Азтреаболола® может приводить к колонизации нечувствительной микрофлорой и развитию суперинфекции.

Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и скорости реакций

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах по 0,5 г и 1 г. Растворитель - вода для инъекций в ампулах по 5 мл.

1 флакон с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с или без 1 ампулой с растворителем, упаковывают в контурную ячейковую упаковку.

По 5 флаконов с препаратом с или без 5 ампулами растворителя упаковывают в контурную ячейковую упаковку и инструкцию по применению помещают в картонную пачку.

Для стационаров по 50 флаконов с препаратом вместе с инструкциями по применению помещают в коробку из картона.

Исследований о влиянии азтреонама на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и скорости реакций, не проводилось. Учитывая возможное развитие головокружения и снижение артериального давления, при применении азтреонама необходимо соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах по 0,5 г и 1,0 г.

0,5 г или 1,0 г активного вещества помещают в стеклянные флаконы вместимостью 10 мл.

1 флакон с препаратом и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Генеральный директор
ООО «АБОЛмед»



О.М. Ращупкина

