

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AZTREONAM-1000
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IM IV
Fortaleza:	1 000,0 mg
Presentación:	Estuche por 14 bulbos de vidrio incoloro de 10 mL. Bulbo de vidrio incoloro de 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA FARMACEÚTICA "8 de Marzo" La Habana, Cuba.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA FARMACEÚTICA "8 de Marzo" La Habana, Cuba. Planta de Cefalosporinas orales. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-23-072-J01
Fecha de Inscripción:	18 de diciembre de 2023.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Aztreonam	1000,0 mg
Plazo de validez:	34 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles:

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 postoperatorias, 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.

El aztreonam 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 agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

Esta preparación está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a aztreonam o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Reacciones alérgica:

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 betalactámicos. 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.

No hay datos que avalen la existencia de reactividad cruzada mediada por IgE entre aztreonam y otros antibióticos betalactámicos. 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 betalactámicos, 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.

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 betalactámicos, incluyendo aztreonam.

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 betalactámicos. 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.

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 betalactámicos:

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 grampositivos 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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

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 Adversas (MedDRA)
Infecciones e infestaciones	Rara	Vaginitis, candidiasis vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Pancitopenia, trombocitopenia, trombocitemias, leucocitosis, neutropenia, anemia, eosinofilia, tiempo prolongado de protrombina, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, test de Coombs positivo
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones anafilácticas (anafilaxis**, angioedema**, broncoespasmo**)
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Convulsiones , parestesia, mareos, cefalea
	No conocida	Disgeusia, encefalopatía (p.ej.confusión, pérdida de consciencia, epilepsia y trastornos del movimiento)
Trastornos psiquiátricos	Rara	Estado confusional, insomnio
Trastornos oculares	Rara	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Rara	Vértigo, tinnitus
Trastornos vasculares	Rara	Hipotensión, hemorragia
		Flebitis, tromboflebitis, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Sibilancias, disnea, estornudos, congestión nasal
	No conocida	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Rara	Hemorragia gastrointestinal, colitis pseudomembranosa, halitosis
	No conocida	Dolor abdominal, úlcera bucal, náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	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, 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 hepatobiliar.

** Reacciones adversas postcomercialización.

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/mm³) 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.

Posología y modo de administración:

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:

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

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

Una dosis única de 1g 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 debe reducirse a la mitad en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado entre 10 y 30 mL/min/1,73 m²si

Cuando sólo se dispone del dato del nivel de creatinina usar 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:

Peso (en kg) x (140 - edad)

72 x 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.

Modo de Administración:

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).

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

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).

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 estéril inyectable.

Agua bacteriostática para inyección (con alcohol bencílico o metilpropilparabenos).

Solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Solución cloruro de sodio bacteriostática al 0,9 % (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 externo del glúteo o en la parte lateral del muslo). El aztreonam se tolera bien y no debe mezclarse con ningún anestésico local.

Administración intravenosa.

Para inyección directa:

La dosis seleccionada de aztreonam deberá ser reconstituida con 6 mL a 10 mL de agua estéril para inyección 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 ser reconstituido inicialmente en un mínimo de 3 mL de agua estéril para inyección como diluyente. Después de añadir el diluyente asépticamente

en el vial, el contenido debe agitarse inmediata y vigorosamente, hasta obtener una solución completamente transparente. Se pueden obtener diluciones mayores 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 venoclisis:

Cloruro de sodio inyectable al 0,9%.

Solución inyectable de Ringer.

Solución de lactato de Ringer

Solución de dextrosa al 5% o 10 %.

Lactato de sodio inyectable (M/6 lactato de sodio.)

Manitol inyectable al 5 % ó 10 %.

Lactato de Ringer y 5 % dextrosa inyectable.

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

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 adecuada, compatible con ambos medicamentos. En ningún caso se procederá a una administración simultánea.

Las soluciones de concentraciones mayores del 2 % de p/v (1 g de aztreonam por 50 mL), deberán usarse inmediatamente después de haber sido preparadas, excepto si se prepararon con agua o cloruro de sodio para preparaciones inyectables.

Interacciones con otros productos medicinales 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 metiltetrazólica.

Debido a la inducción de las betalactamasas, se ha observado que ciertos antibióticos (por ejemplo, cefoxitina, imipenem) antagonizan el efecto de muchos antibióticos betalactámicos, incluyendo aztreonam, en el tratamiento de ciertos organismos aerobios gramnegativos, 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.

Uso en 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.

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.

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, El Aztreonam no debe usarse durante el embarazo salvo que el beneficio potencial del tratamiento justifique los posibles riesgos.

Lactancia:

El 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.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Si es necesario, el aztreonam se puede eliminar del suero por hemodiálisis y/o diálisis peritoneal. Se ha demostrado que el 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 conciencia, epilepsia y trastornos del

movimiento), sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y en caso de sobredosis con betalactámicos.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J01DF01

Grupo farmacoterapéutico: Antinfeciosos para uso sistémico; Antibacterianos para usos sistémico; Otros antibacterianos betalactámicos; Monobactámicos

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).

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. penicilinas y cefalosporinas) 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.

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*.

El 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 gramnegativos. Debido a la inducción de las betalactamasas, se ha encontrado que ciertos antibióticos (p.ej. cefoxitina, imipenem) causan antagonismo con muchos betalactámicos, incluyendo aztreonam, para ciertos aerobios Gramnegativos, 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 *Cándida* 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.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Adultos

La administración intravenosa de una dosis única de aztreonam durante 30 minutos, o tras inyecciones únicas intramusculares de dosis de 500 mg, 1 g y 2 g en adultos sanos, produjeron niveles séricos pico de 54, 90 y 204 microgramos/ml, respectivamente, inmediatamente después de su administración; a las ocho horas, los niveles séricos eran de 1, 3 y 6 microgramos/ml, respectivamente. Inyecciones intravenosas únicas durante 3 minutos, de las mismas dosis proporcionan niveles séricos de 58, 125 y 242 microgramos/mL a los cinco minutos de terminar la inyección.

Las concentraciones séricas máximas de aztreonam en sujetos sanos posterior a terminar la inyección intramuscular de una dosis única de 500 mg o 1 g, se produjeron después de 1 hora. Después de dosis únicas idénticas por vía intravenosa o intramuscular de aztreonam, las concentraciones séricas son comparables a la hora (una hora y media después de iniciar la infusión intravenosa) con las pendientes similares en las concentraciones séricas.

La vida media sérica de Aztreonam tuvo un promedio es de 1,7 horas (1,5-2,0 horas) 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, la depuración sérica fue de 91 ml/minuto y la depuración renal fue de 56 ml/minuto; el volumen de distribución medio aparente en condiciones estables tuvo un promedio de 12,6 litros, equivalente al volumen del líquido extracelular.

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media sérica de aztreonam en suero se prolonga. La vida media sérica de aztreonam solo está ligeramente prolongada en pacientes con daño hepático, ya que el hígado es una vía menor de excreción. La administración intramuscular o intravenosa de una dosis única de 500 mg o 1 g, 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 ó 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 dos horas en la leche materna y de 0,3 microgramos/ml a las seis horas; las concentraciones de aztreonam en líquido amniótico de seis a ocho 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 seis horas después de dosis múltiples intravenosas de 2 g varía entre 12 y 90 microgramos/ml en la mayoría de pacientes estudiados.

En voluntarios sanos, aztreonam se excreta en orina en proporciones prácticamente iguales por secreción tubular activa y por filtración glomerular. En ocho 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. 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	5	30	3	83,7 (13,9)	2,4	1,68 (0,16)

1 semana - 1 mes						
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.

Ancianos

En un estudio de ancianos masculinos sanos (65-75 años de edad) la vida media promedio de eliminación de aztreonam (2.1 horas) fue ligeramente mayor que la encontrada en jóvenes voluntarios sanos.

Este hallazgo concuerda con la función renal normal disminuida de los ancianos sanos. La edad no es una indicación para disminuir la dosificación, la cual debe basarse en otros factores, principalmente parámetros de la función renal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 18 de diciembre de 2023.