



UNI AZTRENAM

(aztreonam)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Pó para solução injetável

1 g

UNI AZTRENAM

aztreonam



Pó para solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável 1 g: embalagem contendo frasco-ampola + ampola diluente de 3 mL.

USO INTRAMUSCULAR / ENDOVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém:

aztreonam 1 g

Excipientes: arginina.

Cada ampola diluente contém:

água para injetáveis 3 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com aztreonam, deve-se conduzir exames adequados para isolamento dos agentes causadores da infecção e para determinação da sensibilidade ao aztreonam. O tratamento pode ser iniciado empiricamente, antes da disponibilidade dos resultados dos testes de sensibilidade. Em infecções onde há suspeita ou constatação da presença de patógenos gram-positivos ou anaeróbios, UNI AZTRENAM deve ser usado concomitantemente a outro antibiótico para se obter cobertura apropriada.

A atividade do aztreonam é limitada a bacilos aeróbicos gram-negativos, e as espécies de bactérias produtoras de β -lactamasas também são muito sensíveis.

UNI AZTRENAM é indicado no tratamento das infecções listadas abaixo, quando causadas por microrganismos gram-negativos sensíveis ao medicamento.

Infecções do trato urinário: monoterapia para infecções do trato urinário nosocomial que são resistentes a outros agentes ou em situações onde o risco de toxicidade dos aminoglicosídeos é alto.

Bacteremia: causada por *Pseudomonas aeruginosa*, sugere o uso de aztreonam em combinação com a ampicilina. Uma combinação de aztreonam com piperacilina em crianças com neutropenia febril foi sugerida como terapia de primeira linha, pois evitou toxicidade relacionada à aminoglicosídeo.

Infecções respiratórias inferiores: quando usado empiricamente para o tratamento de infecções respiratórias deve ser sempre combinado com agentes ativos contra organismos gram-positivos e anaeróbios. Em pneumonias nosocomiais, ele pode ser usado em combinação com anti-pseudomonal (penicilinas) e cefalosporinas de terceira geração.

Infecções ósseas e articulares: osteomielite e artrite séptica causada por cepas sensíveis de *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* e mesmo *Pseudomonas*. Em situações onde a possibilidade de infecção gram-positiva também existe, um agente anti-estafilocócico deve ser adicionado.

Sistema nervoso central: meningites gram-negativas com boa atividade contra *N. meningitis*.

Sistema gastrintestinal: eficaz contra *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*. No tratamento da tuberculose multirresistente em crianças causadas por *Salmonella typhi*, o aztreonam pode ser usado como terapia de segunda linha em casos de insuficiência da ceftriaxona.

Situações específicas: eficaz contra *B. cepacia*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* e para organismos específicos da Unidade de Tratamento Intensiva (UTI). Em casos de fibrose cística: *P. aeruginosa*, *E.coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* beta-hemolítico, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes* e *E. agglomerans* são comumente isoladas em crianças. Ele, no entanto, não é eficaz contra *S. aureus*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aztreonam demonstrou ser um agente efetivo, seguro e valioso para o tratamento de infecções agudas dos tecidos moles causadas por bacilos aeróbicos gram-negativos susceptíveis.⁵

A atividade *in vitro*, a farmacocinética, a atividade bactericida e penetração nos tecidos de aztreonam sugerem que ele pode desempenhar um papel na terapia de infecções bacterianas gram-negativas graves em crianças. As taxas de cura variaram de 92% a 100%, com recaídas, visto principalmente em crianças com lesões renais obstrutivas e aquelas com infecções causadas por *Salmonella*. Um estudo comparativo de aztreonam para o tratamento da sepse neonatal mostrou que ele é tão eficaz quanto à amicacina para esta infecção. O aztreonam rendeu resultados clínicos comparáveis às da terapia combinada convencional para infecção pulmonar em pacientes com fibrose cística. Alterações laboratoriais reversíveis foram ocasionalmente observadas. Com base nesses dados, aztreonam é considerado um agente alternativo apropriado para o tratamento de infecções bacterianas gram-negativas graves em recém-nascidos e crianças.¹² Em relação às infecções que abrangem a área ginecológica e obstétrica, o aztreonam mostrou-se um fármaco altamente seguro e eficaz, segundo estudos farmacocinéticos e clínicos no período perinatal.⁴ Em um estudo realizado com homens saudáveis, foram administrados 1g de aztreonam por administração parenteral, onde aztreonam foi considerado potente e estável contra β -lactamases apresentando uma meia-vida mais longa se comparada com demais antibióticos betalactâmicos.²

O aztreonam exibe um alto grau de estabilidade para β -lactamases e é especificamente ativo contra bactérias gram-negativas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. Sua atividade contra esses microrganismos foi, em geral, igual ou superior ao observado em cefalosporinas, cefotaxima e ceftazidima. Como as penicilinas e cefalosporinas, aztreonam interage com a ligação essencial da penicilina de bactérias gram-negativas. O aztreonam protegeu os ratos contra infecções experimentais produzidas por uma variedade de bactérias gram-negativas, exibindo eficácia comparável à de cefotaxima e ceftazidima.¹

Em um estudo multicêntrico aberto, 55 pacientes com infecções graves foram tratados com aztreonam. Tendo sido excluídos pacientes com neutropenia, foram avaliados 16 casos com infecção urinária (13 curas e 3 falhas), 13 com infecção respiratória (7

curas e 6 falhas), 10 com infecção peritoneal em pacientes submetidos a diálise (9 curas e 1 falha), 9 com bacteêmia (6 curas e 3 falhas) e 7 com infecções de vários tipos (6 curas e 1 falha). O agente etiológico foi demonstrado no início da infecção em todos os casos (com exceção de dois); todas as 53 bactérias isoladas inicialmente dos pacientes eram sensíveis ao aztreonam. Ocorreram 14 falhas terapêuticas (25,4%). Nenhum efeito tóxico foi notado. O aztreonam parece ter utilidade semelhante aos aminoglicosídeos em infecções graves gram-negativas, em associação com antibióticos β -lactâmicos, com a vantagem de não ser nefro ou ototóxico.³

A eficácia de aztreonam em infecções osteoarticulares foi observada através de um espectro de atividade do organismo causador do desenvolvimento da infecção. O espectro da atividade mostrou que o mesmo manteve uma boa atividade em ambiente anaeróbico, em contraste com aminoglicosídeos, boa estabilidade β -lactamase, atividade em ambiente anaeróbico e ácido, e boa penetração no fluido sinovial e nos ossos. Tais qualidades são consistentes com relatórios iniciais da eficácia de tratamentos de gram-negativos e osteomielite.⁹

O aztreonam não apresenta nenhum efeito sobre a flora intestinal anaeróbia, por isso o risco de colite por *Clostridium difficile* devido à monoterapia com aztreonam é baixa. O aztreonam também contém 780 mg de arginina por grama de antibiótico, a preocupação foi levantada sobre os possíveis efeitos colaterais como hipoglicemia induzida por arginina. Apresentou-se 90% de inibição da *Pseudomonas* usando uma concentração de 12-32 mg/L onde aztreonam demonstrou-se eficiente ou mais eficiente do que a cefamandol em tratamento nas vias urinárias e eficácia similar a tobramicina ou gentamicina.¹⁰

A penetração extravascular e atividade bactericida de aztreonam, cefuroxima e ampicilina contra cepas de *Haemophilus influenzae*, β -lactamasas positivos e negativos foram comparados em um modelo de coelho. O aztreonam teve maior grau de penetração no líquido intersticial de coágulos de fibrina, sendo o agente mais eficaz contra as β -lactamasas positivas e negativas. Uma única injeção de aztreonam resultou em uma morte muito mais rápida do *H. influenzae* do que pela injeção de outros fármacos. O aztreonam e a cefuroxima mostraram bioestabilidade *in vivo* para β -lactamase produzida pelo *H. influenzae*, enquanto a ampicilina foi rapidamente hidrolisada *in vivo*.⁶

Em um estudo clínico foi avaliada a administração de doses simples e múltiplas, dessas doses múltiplas administradas, 163 (6,8%) apresentaram 172 efeitos clínicos adversos. Os mais comuns foram reações no local da injeção, erupção cutânea, diarreia, náuseas e/ou vômitos. Entre o grupo que recebeu aztreonam e o grupo controle, houve um aumento de três vezes no aspartato aminotransferase (TGO) e na alanina aminotransferase (TGP). Ocorreu em valores comparativamente de baixas frequências. Os valores médios de TGO e TGP foram ligeiramente maiores em pacientes que administraram aztreonam do que naqueles que administraram cefamandol. O tratamento com aztreonam foi interrompido em 51 (2,1%) de 2.388 pacientes devido aos efeitos clínicos adversos ou alterações dos valores laboratoriais. Superinfecções (infecções devido a novos patógenos que ocorrem no local original de infecção durante o tratamento com o fármaco em estudo que foram tratados com outro antibiótico) foram relatadas em 2% – 6% dos pacientes tratados com aztreonam, uma frequência semelhante à observada nos grupos controle.⁸

A administração do aztreonam tem resultado num crescimento de organismos não suceptíveis incluindo cocos gram-positivos elevações reversíveis de trasaminases, e ação do aztreonam sobre a flora intestinal se dirige principalmente contra bacilos gram-negativos facultativos, com menos ação sobre anaeróbicos estritos, colite pseudomembranosa também pode ser desenvolvida, foram registradas superinfecções, especialmente com enterecocos.^{8,5}

Até o momento não se registraram nefrototoxicidade, neurotoxicidade nem coagulopatias decorrentes do seu uso. Parece não existir sensibilidade cruzada entre o aztreonam e outros antibióticos β -lactâmicos do tipo de penicilinas e cefalosporinas.⁸

Um estudo recente que aborda a questão de segurança indica que aztreonam foi bem tolerado e seguro em pacientes prematuros, quando uma solução de glicose ($> 5\text{mg/kg/minuto}$) foi infundida concomitantemente com o objetivo de alterar os efeitos secundários, tais como hipoglicemia induzida por arginina.¹¹

Referência Bibliográfica

1. ALMEIDA, F.A. Avaliação da eficácia do Aztreonam no tratamento de infecções graves. Estudo de 55 casos. Rev. bras. cir; 83(4): 157-61, jul.-ago. 1993
2. BROGDEN RN, HEEL RC. Aztreonam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1986 Feb; 31(2): 96-130.
3. Editora LONDON: THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN 1996. Martindale. The Extra Pharmacopoeia 31º. Páginas 176 e 177.
4. ITO K, HIROSE R, TAMAYA T, YAMADA Y, IZUMI K. Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the perinatal period. Jpn J Antibiot. 1990 Apr; 43(4): 719-26.
5. KAPOOR S., et al. Aztreonam. Indian Pediatrics 2004; 41:359-3364
6. LAVOIE G. Y., BERGERON M.G., Influence of four modes of administration on penetration of aztreonam, cefuroxime, and ampicillin into interstitial fluid and fibrin clots and on *In Vivo* efficacy against *Haemophilus influenzae*. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 1985, p. 404-412. Vol. 28, No. 3.
7. MACLEOD C. M. , BARTLEY E. A., GALANTE J. O., FRIEDHOFF L. T., DHRUV R.. Aztreonam Penetration into Synovial Fluid and Bone. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 1986, p. 710-712. Vol. 29, No. 4
8. NEWMAN T.J., DRESLINSKI G.R., TADROS S.S. Safety profile of aztreonam in clinical trials. Rev Infect Dis. 1985 Nov-Dec; 7 Suppl 4:S648-55. PMID: 2934785.
9. STUTMAN, H.R. Stutman. Clinical experience with aztreonam for treatment of infections in children. Rev Infect Dis. 1991 May-Jun; 13 Suppl 7:S582-5. PMID: 2068462.
10. SYKES R. B., BONNER D. P., K. BUSH, AND N. H. GEORGOPAPADAKOU. Azthreonam (SQ 26,776), a Synthetic Monobactam Specifically Active Against Aerobic Gram-Negative Bacteria. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 1982, p. 85-92. Vol. 21, No. 1
11. TORRES A.; RONDA R., CARLOS H. Aztreonam in the treatment of soft tissue infections including diabetic foot infections. Bol. Asoc. Méd. P. R; 77(5):191-4, mayo 1985. Tab.
12. WISE R., DYAS A., HEGARTY A., ANDREWS J. M. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Azthreonam. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 1982, p. 969-971. Vol. 22, No. 6

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

O aztreonam é um composto β -lactâmico monocíclico isolado de *Chromobacterium violaceum*, interage com proteínas de ligação de penicilina de microrganismos sensíveis e induz a formação de longas estruturas bacterianas filamentosas, cujos membros são caracterizados por ter a 2-oxoazetidine-1-sulfônico molécula de ácido. O aztreonam não apresenta núcleo dicíclico, por isso não apresenta reações de pele como as penicilinas em testes de alergias. A atividade antimicrobiana atinge somente bactérias aeróbias gram-negativas, apresentando pouca ou nenhuma atividade contra as bactérias aeróbicas gram-positivas e microrganismos anaeróbicos.

O aztreonam exibe maior semelhança com gentamicina, tobramicina e antibióticos aminoglicosilados, entretanto não apresenta nefrotoxicidade, sendo um imunogênico de ação leve, não sendo associado a desordens de coagulação. Existe semelhança também entre o aztreonam e as cefalosporinas de terceira geração contra a maioria das enterobactérias.

Microbiologia

A maior das espécies de *Pseudomonas aeruginosa* é sensível ao aztreonam, mesmo as que são resistentes às penicilinas anti-pseudomonas e aos aminoglicosídeos. As bactérias gram-positivas e os microrganismos anaeróbicos são resistentes, no entanto a sua atividade contra as *Enterobacteriaceae* é excelente, da mesma maneira que contra *P. aeruginosa*. É também altamente ativo *in vitro* contra *H. influenzae* e gomococos.

O aztreonam tem excelente atividade contra os principais patógenos gram-negativos como *E. coli*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *Serratia* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Para *Pseudomonas*, a concentração bactericida mínima (MBC) é geralmente 4 – 16 vezes maior do que o MIC (Mínima Concentração Inibitória). Estabelecidos os pontos críticos de susceptibilidade para aztreonam usando ágar e caldo de diluições obteve-se 8 µg/mL ou menos (suscetível), 16 µg/mL (intermédio) e 32 µg/mL ou mais (resistente). A maioria dos *Enterobacteriaceae*, nomeadamente *E. coli*, *K. pneumoniae* e espécies *Citrobacter* spp. são inibidas por menos de 1 µg/mL de aztreonam. *Serratia marcescens* e *Enterobacter* spp. são menos suscetíveis (MIC 90 1 – 4 µg/mL), enquanto que *H. influenzae* e *N. gonorrhoeae* são mais suscetíveis (MIC 90 – 0,25 µg/mL). *Pseudomonas aeruginosa* exige que o MIC seja na faixa de 8 a 12 µg/mL de aztreonam.

Farmacocinética

O aztreonam não é absorvido por via oral. Ele é distribuído na maioria dos fluidos corporais, incluindo osso, fluido da vesícula, a bile, secreção brônquica e intestinal.

Ele atravessa a barreira hematoencefálica e atinge níveis terapêuticos no líquido cefalorraquidiano (1,4 µg/mL). O aztreonam penetra no líquido cefalorraquidiano (LCR) mais rapidamente em pacientes com inflamação das meninges. Também é ativo em uma ampla gama de valores de pH, tornando-se um complemento útil no tratamento de abscessos.

Após a injeção intramuscular, a absorção é quase completa. A absorção após a administração intraperitoneal em pacientes com peritonite é de 92%. Ao longo de um intervalo de dosagem de grande porte, as concentrações plasmáticas aumentam em proporção direta com a dose. Difusão através da placenta é pobre, como é a difusão para o leite materno. A meia-vida sérica é 2,4 – 5,7 horas para prematuros, durante a primeira semana de vida. Em contraste, a meia-vida média é de 1,7 horas para pacientes com mais de um mês, porém, menor de 12 anos de idade. A eliminação de aztreonam é principalmente renal. Cerca de 60% a 70% da dose administrada é excretada na urina sob forma inalterada. Em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de aztreonam são mais elevadas, e a meia vida é prolongada.

Sua rota primária de eliminação é a urina, a meia vida sérica do fármaco em pacientes com função renal normal é de aproximadamente 1,5 – 2,1 horas (90 – 126 minutos), o intervalo recomendado para uso em pacientes com função renal normal é de aproximadamente 8 horas.

A farmacocinética de aztreonam é alterada pelos resultados de lesão termal, contudo, a depuração de creatinina (CL_{CR}) pode ser usada para avaliar a depuração de aztreonam em pacientes queimados. A disposição de aztreonam em pacientes queimados é alterada devido a lesão termal, o efeito principal é um aumento do volume de distribuição. Além disso, a depuração total e a depuração renal de aztreonam (CL_T , CL_R) não parecem ser afetados e manteve-se fortemente associada a CL_{CR} . Com base nestes resultados, doses maiores de aztreonam podem ser necessários nesta população de pacientes, no entanto, intervalos de administração mais frequentes podem não ser garantidos.

Em estudos farmacocinéticos e clínicos com o aztreonam no período perinatal, a dose de 1 g via endovenosa apresentou uma rápida distribuição no cordão umbilical, com concentrações superiores a 15 µg/mL em 1 hora e 36 minutos após a administração e concentração maior que 10 µg/mL em 4 horas e 30 minutos após a administração da injeção. Essas diferenças de concentrações não foram observadas entre a amostra de soro recolhida da artéria e da veia do cordão umbilical. No líquido amniótico a concentração alcançada foi de 10 µg/mL em 3 horas e 37 minutos após a administração.

A distribuição do aztreonam no leite materno, após 6 horas da administração, alcançou uma concentração entre 0,4 µg/mL e 1,0 µg/mL. Foi administrado 1 g de aztreonam duas vezes ao dia através de infusão em 4 casos de infecção perinatal por 5 a 9 dias. Em todos os casos o aztreonam se mostrou eficaz, além de não apresentar efeitos colaterais e nenhum registro laboratorial anormal. Por tais resultados apresentados o aztreonam pode ser considerado altamente efetivo e seguro para usos clínicos, tanto no parto quanto no pós-parto.

Em um estudo realizado com 6 homens saudáveis, com idades entre 24 e 40 anos foram administrados 1 g de aztreonam por administração parietal. Níveis séricos de sangue foram coletados ao longo de 8 horas e amostras de urina foram coletadas durante 24 horas. Após 0,5 horas da administração do aztreonam a concentração encontrada foi de 50 µg/mL e caiu para 2 a 3 µg/mL em 8 horas. A meia-vida foi de 1,93 horas e o volume de distribuição foi equivalente a 12% do peso corpóreo médio. A depuração foi de 89,0 mL/min, e 79,7% da dose foi recolhida na urina dentro de 24 horas. O aztreonam possui rápida penetração atingindo o máximo de 25,4 µg/mL em 1,8 horas após administração.

As amostras de sangue e urina foram submetidas ao HPLC e nenhum metabólito foi detectado. Em nenhum dos 6 voluntários foram observados efeitos colaterais após a administração do aztreonam. Realizou-se a repetição dos testes laboratoriais (24 horas após administração) de bioquímica e hematologia e os resultados mantiveram-se normais.

Cada um dos seis indivíduos receberam, por designação aleatória, 0,5 g, 1 g ou 2 g de aztreonam no dia 1 do estudo e uma dose alternativa 1 e 2 semanas mais tarde. Amostras de soro foram obtidas a 0, 0, 25, 0,5, 1, 1,5, 2,5, 4,5, 6,5, 8,5, e 12,5 h após o início da infusão do fármaco.

Após uma dose de 1 g, níveis de aztreonam em soro permanecem bem acima do MIC para *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp. e *Providencia* spp. por 12 horas e *Citrobacter* spp. e *Serratia* spp. por pelo menos 6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

UNI AZTREONAM é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao aztreonam ou a qualquer outro componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os antibióticos, assim como os outros fármacos, devem ser administrados com cautela e qualquer paciente com histórico de reação alérgica a compostos estruturalmente relacionados ao aztreonam. Caso ocorram reações alérgicas, descontinuar a terapia e iniciar tratamento de suporte adequado com os procedimentos padrão. Reações de hipersensibilidade sérias podem necessitar de epinefrina e outras medidas de emergência.

A ocorrência de colite pseudomembranosa é relatada com quase todos os agentes antibacterianos, inclusive com aztreonam, podendo variar quanto ao grau de gravidade, desde leve à potencialmente letal.

O uso de antibióticos pode promover o crescimento de organismos resistentes.

Uso em idosos

O estudo renal é o fator de maior importância na determinação da dosagem para pacientes idosos; estes pacientes, em particular, podem apresentar uma função renal diminuída. A creatinina sérica pode não ser uma medida precisa da função renal, portanto, como com todos os antibióticos que são eliminados pelos rins, deve-se obter determinações do *clearance* da creatinina e ajustar a dose apropriadamente, se necessário.

Uso em crianças

O aztreonam é considerado um agente alternativo apropriado para o tratamento de infecções bacterianas graves em recém-nascidos e crianças. Um estudo recente que aborda a questão de segurança indica que aztreonam foi bem tolerado e seguro em pacientes prematuros, quando uma solução de glicose ($> 5\text{mg/kg/minuto}$) foi infundida concomitantemente com o objetivo de alterar os efeitos secundários, tais como hipoglicemia induzida por arginina.

Gravidez e amamentação (Categoria de risco A)

O aztreonam mostrou-se um fármaco altamente seguro e eficaz, segundo estudos farmacocinéticos e clínicos no período perinatal, além de não apresentar efeitos colaterais e nenhum registro laboratorial anormal.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Uso em pacientes com insuficiência hepática e renal

Em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de aztreonam são mais elevadas.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade em animais. Estudos de toxicologia genética não revelaram evidência do potencial mutagênico. Estudos de reprodução não revelaram evidências de comprometimento da fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não há dados que indiquem qualquer tipo de eventos adversos que possam levar ao comprometimento da capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Até o momento não há informações de que aztreonam possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de UNI AZTRENAM e probenecida ou furosemida pode produzir aumentos dos níveis séricos de aztreonam, sem significado clínico. Por causa da nefrotoxicidade e ototoxicidade potencial é necessário monitorar a função renal do paciente quando administrar simultaneamente aminoglicosídeos.

Devido ao potencial de antagonismo, β -lactâmicos (por exemplo, cefoxitina, imipenem) não devem ser utilizados concomitantemente com aztreonam por serem indutores potentes das β -lactamases. Estudos *in vitro* utilizando *K. pneumoniae* indicam que o cloranfenicol pode antagonizar a atividade bactericida do aztreonam, portanto, tem sido sugerido que o cloranfenicol deve ser administrado poucas horas depois de aztreonam. Porém, a necessidade desta precaução não foi estabelecida. Com o uso concomitante entre aztreonam e ácido clavulânico, foram relatadas evidências *in vitro* de efeitos sinérgicos contra alguns *Enterobacter* β -lactamase – *Enterobacter*, *Klebsiella* ou *B. fragilis*, podendo ocorrer também antagonismo. O uso concomitante não altera a suscetibilidade *in vitro* de *S. aureus* ao aztreonam já que a resistência ao fármaco nestes organismos é intrínseca.

Estudos farmacocinéticos de dose única não demonstraram nenhuma interação significativa entre o aztreonam e a gentamicina, nafcilina sódica, cefradina, clindamicina ou metronidazol. Não foram relatadas reações com a ingestão de álcool, semelhantes as que ocorrem com dissulfiram, já que a molécula de aztreonam não contém cadeia lateral metil-tetrazólica.

Interações com exames laboratoriais

Não há alteração de testes laboratoriais de bioquímica e hematologia. Os métodos não enzimáticos para a determinação de glicose na urina podem fornecer resultados falso-positivos. Por esse motivo a determinação de glicose na urina deve ser feita por métodos enzimáticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

As soluções de UNI AZTRENAM preparadas para uso intramuscular e soluções para infusão endovenosa em concentrações que não excedam a 2% p/v (1 g de aztreonam por 50 mL), ou quando reconstituídas/diluídas em água estéril para injetáveis ou solução de cloreto de sódio 0,9% permanecem estáveis por 24 horas, se mantidas à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), ou 3 dias, quando armazenadas sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Soluções de UNI AZTRENAM em concentrações que excedem a 2% p/v. A estabilidade após reconstituição/diluição contempla apenas o teor de princípio ativo. Portanto, o produto deve ser administrado imediatamente após a reconstituição/diluição, pois sua condição de esterilidade pode ser comprometida durante o armazenamento da solução reconstituída/diluída.

Após preparo, a solução permanece estável em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) por 24 horas ou sob refrigeração (entre 2° e 8°C) por 3 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico (pó): pó cristalino branco a amarelo claro.

Aspecto físico (solução reconstituída): solução límpida, incolor a amarelo claro, isenta de partículas estranhas visíveis.

Atenção

Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40 x 12 mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Deve-se, portanto, inspecionar cuidadosamente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. Agulhas 25 x 0,8 mm, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos.

A rolha de borracha do frasco-ampola não contém látex.

No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

UNI AZTRENAM pode ser administrado por via intramuscular ou endovenosa.

Preparo de soluções parenterais

Uma vez adicionado o diluente, o conteúdo do frasco deverá ser agitado imediatamente e vigorosamente. As soluções diluídas não devem ser utilizadas para doses múltiplas; caso o conteúdo do frasco não seja totalmente utilizado em uma única dose, o restante da solução não utilizada deverá ser descartada.

Administração intramuscular

Para administração intramuscular, UNI AZTRENAM deve ser diluído em, no mínimo, 3 mL de diluente por grama de aztreonam. Podem ser usados os seguintes diluentes: água para injetáveis; água bacteriostática para injetáveis (com álcool benzílico* ou com metil e propilparabeno); solução de cloreto de sódio 0,9%; solução de cloreto de sódio 0,9% em álcool benzílico.

* Diluentes contendo álcool benzílico não são adequados para uso em recém-nascidos.

UNI AZTRENAM deve ser administrado por injeção intramuscular profunda em grande massa muscular (quadrante superior externo da região glútea ou na parte lateral da coxa). Uma vez que o aztreonam é bem tolerado, não é necessário empregar agente anestésico local.

Administração endovenosa

Para injeção endovenosa direta, a dose desejada de UNI AZTRENAM deve ser preparada usando-se 6 a 10 mL de água para injetáveis. A solução resultante deverá ser administrada lentamente, diretamente na veia ou no equipo de administração, por um período de 3 a 5 minutos.

UNI AZTRENAM	Volume	Volume de solução reconstituída	Concentração da solução reconstituída
1 g	3 mL	3,95 mL	253,16 mg/mL
	6 mL	6,95 mL	143,88 mg/mL
	10 mL	10,95 mL	91,32 mg/mL

Infusão endovenosa

Cada grama de UNI AZTRENAM deverá ser dissolvido, inicialmente, em 3 mL de água para injetáveis. A concentração final não deverá exceder a 2% p/v e pode ser obtida com uma das seguintes soluções para infusão endovenosa: solução de cloreto de sódio 0,9%; solução de Ringer; solução de Ringer-Lactato; solução de glicose 5% ou 10%; solução de glicose 5% com cloreto de sódio 0,9%; solução de glicose 5% com cloreto de sódio 0,45%; solução de glicose 5% com cloreto de sódio 0,2%; solução de lactato de sódio (M/6); solução de manitol 5% ou 10%; solução de Ringer-Lactato com 5% de glicose. Alternativamente, o conteúdo de um frasco de 100 mL pode ser reconstituído para uma concentração final que não excede a 2% p/v com uma solução para infusão apropriada listada acima. Em caso de infusão intermitente de UNI AZTRENAM e de outro fármaco farmacotecnicamente incompatível, o equipo de administração dos medicamentos deve ser lavado, antes e depois da administração de UNI AZTRENAM, com um diluente compatível com ambos os fármacos. Os medicamentos não devem ser administrados simultaneamente. Toda infusão de UNI AZTRENAM deve ser administrada por um período de 20 a 60 minutos. Ao se utilizar um tubo de administração em Y, deve-se atentar para o volume calculado de solução de aztreonam, necessário para que toda a dose seja infundida. Pode-se usar um aparelho para controle de volume de administração para aplicar uma diluição inicial de UNI AZTRENAM em uma solução para infusão compatível durante a administração; neste caso, a diluição final de aztreonam deve fornecer uma concentração que não excede a 2% p/v.

Associação com outros antibióticos

Soluções de UNI AZTRENAM para infusão endovenosa que não excedam a 2% p/v reconstituídas/diluídas com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose a 5%, com adição de fosfato de clindamicina, sulfato de gentamicina, sulfato de tobramicina ou cefazolina sódica, nas concentrações normalmente empregadas clinicamente, são estáveis físicoquimicamente por até 24 horas à temperatura ambiente ou 3 dias sob refrigeração. Soluções de ampicilina sódica e aztreonam em cloreto de sódio 0,9% são estáveis físico-quimicamente por 24 horas à temperatura ambiente e por 48 horas, sob refrigeração.

A estabilidade em solução de glicose 5% é de 2 horas à temperatura ambiente e 8 horas sob refrigeração.

Soluções de aztreonam/cloxacilina sódica e aztreonam/cloridrato de vancomicina são estáveis em Dinea IR 137 (solução de diálise peritoneal) com glicose a 4,25% por até 24 horas à temperatura ambiente.

Outras misturas de fármacos ou as associações já mencionadas, em concentrações fora daquelas especificadas, não são recomendadas uma vez que não se dispõe de dados de compatibilidade.

O aztreonam é incompatível com naftilina sódica, cefradina e metronidazol.

Posologia
Adultos

Tipo de infecção	Doses (*) (em g)	Frequência (em horas)
Infecções das vias urinárias	1	8 ou 12
Infecções generalizadas moderadamente graves	1 ou 2	8 ou 12
Infecções generalizadas ou potencialmente letais	2	6 ou 8

(*) A dose máxima recomendada é de 8 g ao dia.

Recomenda-se a via endovenosa para a administração de doses únicas maiores que 1 g ou para pacientes com septicemia bacteriana, abscessos parenquimatosos localizadas (por exemplo, abscessos intra-abdominais), peritonites ou em outras infecções generalizadas graves ou potencialmente letais. Devido à gravidade das infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, recomenda-se uma dose de 2 g a cada 6 ou 8 horas, pelo menos como tratamento inicial de infecções sistêmicas produzidas por este microrganismo.

Crianças e adolescentes

A dose habitual para pacientes com mais de uma semana de vida é de 30 mg/kg a intervalos de 6 a 8 horas. A dose recomendada para o tratamento de infecções graves, em pacientes com 2 anos de idade ou mais, é de 50 mg/kg em intervalos de 6 a 8 horas para todos os pacientes, inclusive no tratamento de infecções devido a *Pseudomonas aeruginosa*.

A dose pediátrica máxima não deve exceder a dose máxima recomendada para adultos.

Insuficiência renal

Níveis séricos prolongados de aztreonam podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal persistente ou transitória. Portanto, após uma dose usual inicial, a dosagem de UNI AZTRENAM deve ser dividida pela metade em pacientes com *clearance* de creatinina estimado entre 10 e 30 mL/min/1,73m². Quando se dispõe somente do valor da concentração sérica de creatinina, pode-se utilizar a fórmula a seguir (segundo o sexo, peso e idade do paciente) para o cálculo aproximado da depuração de creatinina. A creatinina sérica deve representar um estado de equilíbrio da função renal.

$$\text{Homens: } \text{Cl}_{\text{cr}} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{idade})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mulheres: 0,85 x valor obtido acima

Para pacientes com insuficiência renal grave, com *clearance* de creatinina menor que 10 mL/min/1,73m², como aqueles que necessitam de hemodiálise, deverão receber inicialmente as doses usuais. A dose de manutenção deverá ser ¼ da dose inicial usual, administrados a intervalos fixos de 6, 8 ou 12 horas. Em infecções graves ou potencialmente letais, além das doses de manutenção assinaladas, deverá ser administrado ½ da dose inicial após cada sessão de hemodiálise.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O medicamento geralmente é bem tolerado. Durante o seu uso foram observados eventos adversos, os quais podem desaparecer espontaneamente ou com a descontinuação do uso.

Os efeitos adversos observados com o uso de aztreonam são similares aos apresentados pelos demais antibióticos β-lactâmicos. Têm sido registrados os seguintes efeitos colaterais: dor ou inchaço e flebite ou tromboflebite no local de injeção endovenosa, exantemas, reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, urticária e, raramente, anafilaxia; eosinofilia podem ser observadas nos pacientes que administraram o aztreonam embora venha sendo reportado como um fraco imunogênico. Também foram observados efeitos gastrintestinais incluindo diarreias, náuseas, vômito e perda da sensibilidade palativa. Alguns outros efeitos adversos vêm sendo reportados, entre eles estão: icterícia, hepatites, aumento das enzimas hepáticas, prolongamento do tempo de protrombina e tromboplastina. Efeitos secundários do sistema nervoso central são relatados raramente, e estes tendem a ser mínimos.

Superinfecção bacteriana com monoterapia de aztreonam é incomum, mas quando presente é geralmente por causa de microrganismos gram-positivos e fungos.

Até o momento não se registraram nefrotoxicidade, neurotoxicidade nem coagulopatias decorrentes do seu uso.

Parece não existir sensibilidade cruzada entre o aztreonam e outros antibióticos β-lactâmicos do tipo de penicilinas e cefalosporinas. Um estudo recente que aborda a questão de segurança indica que aztreonam foi bem tolerado e seguro em pacientes prematuros, quando uma solução de glicose (> 5mg/kg/minuto) foi infundida concomitantemente com o objetivo de alterar os efeitos secundários, tais como hipoglicemias induzida por arginina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Quando necessário, UNI AZTRENAM pode ser removido do soro por hemodiálise e/ou diálise peritoneal. UNI AZTRENAM pode ser eliminado do soro por hemofiltração artério-venosa contínua.

Em casos de superdose podem aparecer as reações adversas descritas anteriormente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS – 1.0497.1129

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas
CRF-SP nº 49136

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
10/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	Versão inicial	VP VPS	Pó para solução injetável 1 g