

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АЗТРЕОНАМ ЭЛЬФА**

Регистрационный номер: ЛП-№(010909)-(РГ-RU)

Торговое название препарата: Азтреонам Эльфа

Международное непатентованное или группировочное наименование: Азтреонам

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав

на 1 флакон 0,5 г:

действующее вещество: азтреонам – 0,5 г;

вспомогательное вещество: L-аргинин – 0,39 г

на 1 флакон 1,0 г:

действующее вещество: азтреонам – 1,0 г;

вспомогательное вещество: L-аргинин – 0,78 г

Фармацевтическая субстанция азтреонам представляет собой стерильную смесь азтреонама и L-аргинина в соотношении 1:0,78.

Описание:

Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; монобактамы.

Код АТХ: J01DF01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Синтетический моноциклический бета-лактамы антибиотик для парентерального применения. Структурно отличается от других бета-лактамы антибиотиков (таких как пенициллины, цефалоспорины). Ядром молекулы является альфа-метил-3-амино-моно-бактамы кислота. Подавляет синтез клеточной стенки, действует бактерицидно. Связывается с транспептидазами и нарушает завершающие этапы синтеза клеточной стенки бактерий. Обладает высоким сродством к пенициллин-связывающему белку 3. Высокоустойчив к бета-лактамазам (в т.ч. пенициллиназам и цефалоспориномам) грамотрицательных бактерии. Обладает мощной и специфической активностью *in vitro* в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей, включая *Pseudomonas aeruginosa*.

Бактерицидное действие проявляется в широком интервале значений pH и в анаэробных условиях.

Активен в отношении следующих микроорганизмов как *in vitro*, так и *in vivo*: *Citrobacter* spp., включая *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., включая *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включая ампициллин-устойчивые и др. пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., включая *Serratia marcescens*.

Следующие штаммы были чувствительны *in vitro*, однако, клиническое значение этих данных неизвестно: *Aeromonas hydrophila*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Yersinia enterocolitica*.

Устойчивы к препарату грамположительные аэробные кокки и бактерии, *Acinetobacter* spp., анаэробные микроорганизмы, микоплазмы и другие внутриклеточные патогены, *Mycobacterium* spp.

Фармакокинетика

Максимальные сывороточные концентрации ($C_{\max}$) после однократной 30-ти минутной внутривенной инфузии 0,5 г и 1 г наблюдаются сразу же после введения и составляют, около 54 мкг/мл и 90 мкг/мл, соответственно. При внутривенной болюсной инъекции в течение 3 мин $C_{\max}$ составляют около 58 мкг/мл и 125 мкг/мл через 5 мин после введения.

После внутримышечной инъекции 0,5 г и 1 г $C_{\max}$ определяются через час и составляют около 21 мкг/мл и 46 мкг/мл, соответственно.

После внутривенных и внутримышечных введений хорошо распределяется во многих органах и тканях. Терапевтически значимые концентрации, превышающие минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов, определяются в синовиальной жидкости, желчи, жидкости перикарда, бронхиальном секрете, интерстициальной жидкости, перитонеальном экссудате, почках, предстательной железе, легких, коже, костях, яичниках, эндометрии, миометрии, скелетных мышцах, ткани печени и стенке желчного пузыря, стенке тонкой и толстой кишки. 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 – около 56 мл/мин. Период полувыведения составляет 1,7 ч (в интервале 1,5-2 ч). 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 пациентов со сниженной функцией почек период полувыведения заметно увеличивается, вследствие чего рекомендуется корректировка дозы. Сывороточные концентрации быстро снижаются при гемо- или перитонеальном диализе.

Показания к применению

Препарат Азтреонам Эльфа показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 9 месяцев для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к азтреонаму аэробными грамотрицательными микроорганизмами:

- мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные), включая пиелонефрит и цистит (в т.ч. рецидивирующий);
- нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит;
- септицемия;
- кожи и мягких тканей;
- интраабдоминальные инфекции, включая перитонит;
- гинекологические инфекции, включая эндометрит и параметрит.

Азтреонам показан также в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики при хирургических вмешательствах для предупреждения инфекций, включая абсцессы, инфекционные осложнения при перфорации полых органов, инфекции кожи и серозных поверхностей.

Для идентификации микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к препарату Азтреонам Эльфа следует проводить бактериологические исследования. Однако лечение препаратом может быть назначено еще до получения результатов теста на чувствительность. Поскольку Азтреонам Эльфа активен в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов, его не следует назначать в форме монотерапии на начальных этапах лечения, но препарат может применяться вместе с другими антибиотиками, активными в отношении грамположительных и анаэробных микроорганизмов до получения результатов соответствующих тестов на чувствительность.

Пациентам с тяжелыми формами инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, лучше назначать Азтреонам Эльфа вместе с аминогликозидными антибиотиками, при одновременном применении которых наблюдается явление синергизма. Для определения эффективности совместного применения антибиотиков следует провести соответствующие тесты на чувствительность. Как правило, при назначении антибиотиков аминогликозидного ряда следует определять концентрацию антибиотиков в плазме крови и оценку функции почек.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к азтреонаму или к любому из вспомогательных веществ;
- беременность.

С осторожностью

Повышенная чувствительность к бета-лактамам антибактериальным препаратам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам); хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Азтреонам противопоказан при беременности.

Препарат проходит через плаценту и обнаруживается в кровотоке плода.

Изучение действия азтреонама в доклинических исследованиях показали отсутствие эмбрио-, фетотоксического или тератогенного действия на плод. Однако, адекватные и хорошо контролируемые испытания у беременных женщин не проводились. Поэтому Азтреонам Эльфа применяется при беременности только при угрожающих жизни состояниях.

Лактация

Азтреонам выделяется с грудным молоком в концентрациях, составляющих менее 1% от концентрации, определяемой в одновременно полученной сыворотке крови от матери. При необходимости применение азтреонама следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Азтреонам Эльфа вводят внутривенно (струйно или капельно) и внутримышечно.

Внутривенный путь введения рекомендуется у пациентов, которым требуются разовые дозы более 1 г или при септицемии, перитоните или других тяжелых системных или жизнеугрожающих инфекциях.

Взрослые и дети старше 12 лет:

- инфекции мочевыводящих путей: 0,5-1 г внутривенно или внутримышечно каждые 8-12 часов;
- инфекции других локализаций средней степени тяжести: от 1 г (внутривенно или внутримышечно) до 2 г (внутривенно) каждые 8-12 часов;
- тяжелые или жизнеугрожающие инфекции или инфекции, вызванные *P. aeruginosa* – 2 г внутривенно каждые 6-8 часов.

Максимальная суточная доза препарата – 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 нарушении функции почек

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

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция доз при клиренсе креатинина меньшем или равном 30 мл/мин:

- при клиренсе креатинина 10-30 мл/мин нагрузочная доза составляет 1-2 г, затем 1/2 от нагрузочной дозы каждые 6, 8 или 12 часов;
- при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин, в т.ч. пациенты на гемодиализе - нагрузочная доза составляет 0,5-1 г или 2 г, затем 1/4 от нагрузочной дозы каждые 6, 8 или 12 часов;
- при тяжелых или жизнеугрожающих инфекциях дополнительно после каждого сеанса гемодиализа вводят 1/8 от нагрузочной дозы.

Дети в возрасте от 9 мес. до 12 лет:

- обычная доза – 30 мг/кг каждые 8 ч внутривенно;
- тяжелые и жизнеугрожающие инфекции – 30 мг/кг каждые 6-8 ч внутривенно.

Максимальная суточная доза препарата – 120 мг/кг.

Приготовление растворов

Для внутривенного струйного введения: содержимое флакона 0,5 г препарата растворяют в 6 мл, 1 г препарата – в 10 мл воды для инъекций, встряхивают до полного растворения. Вводят внутривенно струйно, медленно в течение 3-5 мин.

Для внутривенного капельного введения препарат разводят в два этапа:

- для первичного растворения используют воду для инъекций из расчета 3 мл растворителя на каждый грамм азтреонама;

- растворенный таким образом препарат, переносят во флакон, содержащий 50-100 мл растворителя (0,9 % раствор натрия хлорида; раствор Рингера; раствор Рингера с лактатом; 5 % или 10 % раствор декстрозы).

Внутривенное капельное введение проводится в течение 30-60 мин.

Для внутримышечного введения: содержимое флакона 0,5 г препарата растворяют в 1,5 мл растворителя, 1 г препарата – в 3,0 мл растворителя. В качестве растворителя используют: воду для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида. Вводят путем глубокой инъекции в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы или латеральную часть бедра.

Побочное действие

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органными классами и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота	Инфекции и инвазии
Редко	Вагинит, вагинальный кандидоз
Частота	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
Редко	Панцитопения ¹ , нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, анемия, эозинофилия, лейкоцитоз
Частота	Нарушения со стороны иммунной системы
Частота неизвестна	Анафилактические реакции
Частота	Нарушения со стороны нервной системы
Редко	Судороги, парестезии, головокружение, головная боль, бессонница, спутанность сознания
Частота неизвестна	Дисгевзия, энцефалопатия (состояние спутанности сознания, измененное состояние сознания, эпилепсия, двигательные расстройства)
Частота	Нарушения со стороны органа зрения
Редко	Диплопия
Частота	Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта
Редко	Головокружение, шум в ушах
Частота	Нарушения со стороны сосудов
Редко	Гипотензия, кровотечение
Частота неизвестна	Флебит, тромбофлебит, «приливы»
Частота	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Редко	Свистящее дыхание, одышка, чихание, заложенность носа

Частота неизвестна	Бронхоспазм
<i>Частота</i>	<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>
Редко	Желудочно-кишечные кровотечения, псевдомембранозный колит ¹ , запах изо рта
Частота неизвестна	Боли в животе, язвы во рту, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса
<i>Частота</i>	<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>
Редко	Гепатит, желтуха
<i>Частота</i>	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз ¹ , ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, гипергидроз, петехии, пурпура, крапивница, сыпь, зуд
<i>Частота</i>	<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>
Редко	Боль в мышцах
<i>Частота</i>	<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>
Редко	Болезненность в области молочных желез
<i>Частота</i>	<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>
Редко	Боль в груди, лихорадка, астения, недомогание
Частота неизвестна	Дискомфорт в месте инъекции, слабость, потливость
<i>Частота</i>	<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>
Редко	Изменения электрокардиограммы (ЭКГ), удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, положительная проба Кумбса
Частота неизвестна	Повышение трансаминаз*, повышение щелочной фосфатазы*, повышение креатинина сыворотки крови

*Обычно регрессируют во время терапии и без явных признаков или симптомов гепатобилиарной дисфункции.

¹См. раздел «Особые указания».

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Передозировка

Сведения о передозировке азтреонама отсутствуют. При необходимости, концентрации препарата в сыворотке крови могут быть снижены с помощью гемо- и перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим в одном флаконе с нафциллином, цефрадином и метронидазолом. При одновременном применении не следует смешивать их в одном шприце или одной инфузионной среде; при внутримышечном 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.

Наблюдается синергизм — с пенициллинами, цефалоспорины (кроме цефокситина), аминогликозидами, фторхинолонами в отношении некоторых энтеробактерий и *P.aeruginosa*.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие аллергены. Азтреонам Эльфа, как и другие антибиотики, следует применять с осторожностью при наличии в анамнезе аллергических реакций на другие бета-лактамы антибиотики. При появлении аллергической реакции рекомендуется прекратить прием препарата и назначить соответствующую терапию.

У пациентов с нарушенной функцией печени или почек рекомендуется во время терапии проведение мониторинга.

В случае развития серьезных заболеваний крови (например, панцитопения) и кожных заболеваний (например, токсический эпидермальный некролиз) рекомендуется прекратить применение азтреонама.

Во время лечения азтреонамом сообщалось о появлении судорог.

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне применения азтреонама, так и более чем через два месяца после прекращения лечения, и может варьировать от легких форм до тяжелых, угрожающих жизни. При установлении диагноза псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, следует немедленно прекратить введение азтреонама и назначить соответствующее лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Одновременная терапия с другими противомикробными препаратами и азтреонамом рекомендуется в качестве начальной терапии у пациентов, у которых нельзя исключить риск возникновения инфекции, связанной с микроорганизмами, которые невосприимчивы к азтреонаму.

Терапия препаратом Азтреонам Эльфа может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, в том числе грамположительных микроорганизмов и грибов, и развитию суперинфекции. Если суперинфекция развивается во время терапии азтреонамом, должны быть приняты соответствующие меры.

У пациентов, получающих азтреонам, сообщалось об увеличении протромбинового времени. Кроме того, многочисленные случаи повышенной активности пероральных антикоагулянтов были зарегистрированы у пациентов, получающих антибиотики, в том числе бета-лактамы антибиотики. Тяжелая инфекция или воспаление, а также возраст и общее состояние пациента, по-видимому, являются факторами риска. При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами рекомендуется мониторинг показателей свертываемости крови. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

При одновременном применении аминогликозидов и азтреонама, особенно при использовании высоких доз или при длительной терапии, необходимо контролировать функцию почек из-за потенциальной нефротоксичности; и состояние слухового нерва и вестибулярного аппарата (потенциальная ототоксичность аминогликозидов).

Во время применения азтреонама возможно выявление ложноположительной прямой или непрямой пробы Кумбса.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 0,5 г и 1,0 г действующего вещества во флакон из бесцветного прозрачного стекла (гидролитического класса I) вместимостью 10 или 20 мл укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей или бумаги этикеточной, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «Научно-производственный центр «Эльфа», Россия
РФ, 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2
тел./ факс: +7 (495) 785-51-30

Производитель:

ООО «Рузфарма», Россия
143132, Московская обл., г.

Руза,

рп. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, стр.1

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Научно-производственный центр «Эльфа», Россия
РФ, 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2
тел./ факс: +7 (495) 785-51-30