

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRIMBACTAM 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

PRIMBACTAM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

PRIMBACTAM 500 mg polvere per soluzione per infusione

PRIMBACTAM 1 g polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **PRIMBACTAM 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

*Un flacone contiene:*

Principio attivo:

aztreonam 500 mg.

#### **PRIMBACTAM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

*Un flacone contiene:*

Principio attivo:

aztreonam 1,0 g.

#### **PRIMBACTAM 500 mg polvere per soluzione per infusione**

*Un flacone contiene:*

Principio attivo:

aztreonam 500 mg.

#### **PRIMBACTAM 1 g polvere per soluzione per infusione**

*Un flacone contiene:*

Principio attivo:

aztreonam 1,0 g.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Polvere per soluzione per infusione

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

PRIMBACTAM (aztreonam per iniezioni) è di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da gram-negativi "difficili". In particolare il prodotto trova indicazione nelle suddette infezioni in pazienti defedati e/o immunodepressi. Profilassi chirurgica: la somministrazione di PRIMBACTAM è in grado di ridurre l'incidenza delle infezioni post-operatorie in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche classificate contaminate o potenzialmente contaminate.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*Adulti:* PRIMBACTAM per iniezioni può essere somministrato per via intramuscolare o per via endovenosa

Il dosaggio e la via di somministrazione vanno stabiliti in rapporto alla sensibilità dei patogeni causali, alla gravità dell'infezione ed alle condizioni del paziente e a giudizio del medico.

| GUIDA AI DOSAGGI DI PRIMBACTAM NEI PAZIENTI ADULTI |              |                 |
|--|--------------|-----------------|
| Tipo di infezione                                  | Dosaggio     | Frequenza (ore) |
| Infezioni delle vie urinarie                       | 500 mg o 1 g | 8 o 12          |
| Infezioni sistemiche di gravità moderata           | 1 g o 2 g    | 8 o 12          |

La dose massima raccomandata è di 8 g al giorno.

Una singola dose di 1 g di aztreonam per iniezioni somministrata per via intramuscolare è efficace nel trattamento della gonorrea acuta non complicata e della cistite acuta non complicata.

La via di somministrazione endovenosa è consigliabile per i pazienti che necessitano di posologie maggiori di 1 g o in quelli con setticemia batterica, ascessi parenchimali localizzati (come ad es. gli ascessi intra-addominali), peritonite o altre infezioni sistemiche gravi o che mettono in pericolo la vita del paziente. Per la natura grave delle infezioni dovute a *Pseudomonas aeruginosa*, è raccomandato un dosaggio di 2 g ogni sei o otto ore, almeno all'inizio della terapia, nelle infezioni sistemiche causate da questo organismo.

In infezioni delle vie urinarie si è dimostrata efficace anche una sola somministrazione giornaliera di 1 g di PRIMBACTAM con risoluzione dell'infezione dopo alcuni giorni di terapia. In pazienti particolarmente gravi con infezioni da microrganismi sensibili a PRIMBACTAM ed in cui ci sia il rischio di contemporanea presenza di germi ad esso insensibili (Gram-positivi e/o anaerobi), a giudizio del medico, potrà essere associato a PRIMBACTAM un antibiotico specifico per tali germi. Se è disponibile solo la creatininemia può essere usata la seguente formula (basata su sesso, peso ed età del paziente) onde ottenere il valore della clearance della creatinina. La creatininemia deve rappresentare lo stato costante della funzionalità renale.

$$\text{Maschi} \quad \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{età})}{72 \times \text{creatininemia (mg/dL)}}$$

$$\text{Femmine} \quad 0,85 \times \text{il valore precedente}$$

Profilassi chirurgica: una dose da 1 grammo di PRIMBACTAM

in monoterapia od in associazione con un altro antibiotico (vedi indicazioni) somministrata poco prima della chirurgia e dopo 8 e 16 ore dalla prima dose.

#### Insufficienza renale

Possono verificarsi livelli prolungati di aztreonam nel siero nei pazienti con insufficienza renale transitoria o persistente. Pertanto, successivamente ad una dose iniziale di attacco, la posologia di aztreonam deve essere dimezzata nei pazienti con una clearance della creatinina stimata tra 10 e 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), come ad esempio quelli supportati da emodialisi, la dose abituale deve essere somministrata all'inizio della terapia. La dose di mantenimento deve essere un quarto di quella iniziale e somministrata ad intervalli fissi di sei, otto o dodici ore. Per le infezioni gravi o pericolose per la vita, in aggiunta alle dosi di mantenimento, deve essere somministrato un ottavo della dose iniziale dopo ogni sessione di emodialisi.

#### Insufficienza epatica

Si consiglia una riduzione della dose del 20-25% durante il trattamento a lungo termine dei pazienti con patologie epatiche croniche con cirrosi, specialmente nei casi di cirrosi alcolica e quando anche la funzione renale è compromessa.

#### *Popolazione pediatrica*

A giudizio del medico potranno essere impiegati i seguenti dosaggi: il dosaggio abituale per i pazienti di oltre una settimana di vita è di 30 mg/kg ogni sei o otto ore. [Nota: nei prematuri (inferiori a kg 2,5) somministrare 30 mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore nella prima settimana di vita.] Nelle infezioni meno gravi, in assenza di setticemia, possono essere impiegate posologie di 30 mg/kg con frequenza minore di quella di cui sopra. Per le infezioni

gravi nei pazienti di due anni ed oltre è consigliato un dosaggio di 50 mg/kg ogni sei o otto ore. Nei soggetti con peso corporeo superiore a 40 kg si possono usare le posologie previste per gli adulti.

La posologia consigliata per tutti i pazienti per il trattamento delle infezioni dovute a *P. aeruginosa* è di 50 mg/kg ogni 6 o otto ore.

La dose pediatrica massima giornaliera non dovrebbe eccedere la dose massima raccomandata per gli adulti.

### *Anziani*

Il fattore più importante per la determinazione del dosaggio nei pazienti anziani è lo stato clinico renale: questi pazienti in particolare possono avere una funzionalità renale meno efficiente. Il livello di creatinina nel siero può non essere un fattore di determinazione accurato dello stato clinico renale. Pertanto, come per tutti gli antibiotici eliminati per via renale, dovranno essere effettuate stime della clearance della creatinina e, se necessario, apportate modifiche appropriate al dosaggio.

Preparazione delle soluzioni: a seconda della concentrazione di aztreonam e del diluente usato, la soluzione di PRIMBACTAM per iniezioni si presenta incolore o con una colorazione giallo-paglierino che nel tempo può acquistare una tonalità rosa. Appena allestita, la soluzione di PRIMBACTAM per iniezioni ha un pH di circa 5 (4,5-7,5). Dopo l'aggiunta del diluente, il flacone deve essere agitato immediatamente e vigorosamente. I flaconi della soluzione di PRIMBACTAM per iniezioni non sono destinati all'impiego multi-dose. Ogni grammo di PRIMBACTAM ricostituito con 3 mL di una appropriata soluzione è pari ad 1 g di PRIMBACTAM in un volume totale di circa 4 mL. Si deve usare tutto il contenuto del flacone, scartando, in caso contrario, qualsiasi residuo di soluzione rimasto nel flacone stesso. PRIMBACTAM per iniezione non deve essere miscelato con altri antibiotici od altri farmaci ed usato esclusivamente con i diluenti di seguito segnalati.

Somministrazione intramuscolare: PRIMBACTAM si somministra per iniezione profonda in grosse masse muscolari (quali il quadrante superiore esterno dei glutei o nella parte laterale della coscia). Per la preparazione della soluzione di PRIMBACTAM da somministrare per via intramuscolare, oltre al solvente annesso alla confezione (costituito da acqua per preparazioni iniettabili F.U.), si possono usare i seguenti diluenti: soluzione fisiologica (soluzione di sodio cloruro allo 0,9%), soluzione fisiologica batteriostatica con alcool benzilico, soluzione fisiologica batteriostatica con parabeni, acqua per preparazioni iniettabili batteriostatica con alcool benzilico, acqua per preparazioni iniettabili batteriostatica con parabeni. N.B. I diluenti contenenti alcool benzilico non devono essere usati nei bambini al di sotto di due anni. I volumi minimi dei diluenti per la preparazione delle soluzioni sono:

| Flacone da | Volume diluente (mL) |
|------------|----------------------|
| 500 mg     | 1,5                  |
| 1,0 g      | 3,0                  |

Somministrazione endovenosa: per preparare le soluzioni di PRIMBACTAM da somministrare per via venosa, si possono usare i seguenti diluenti: acqua per preparazioni iniettabili F.U., soluzione fisiologica (soluzione di sodio cloruro allo 0,9%), soluzione di Ringer, soluzione di Ringer lattato, soluzione di destrosio al 5%, soluzione di destrosio al 10%, soluzione al 5% di destrosio e 0,9% di sodio cloruro, soluzione al 5% di destrosio e 0,45% di sodio cloruro, sodio lattato (sodio lattato M/6), isolyte E con destrosio al 5%, isolyte M con destrosio al 5%, normosol-R, normosol-M con destrosio al 5%, soluzione Travert al 10%, soluzione di mannitolo al 5%, soluzione di mannitolo al 10%, Ringer-lattato con destrosio al 5%, plasma-Lyte M e destrosio al 5%, soluzione Travert al 10% in Electrolyte n. 1, soluzione Travert al 10% in Electrolyte n. 2, soluzione Travert al 10% in Electrolyte n. 3, ionosol-B e destrosio al 5%, normosol-R e

destrosio al 5%, destrosio al 5% e sodio cloruro allo 0,2%. Per la somministrazione endovenosa intermittente diretta, aggiungere da 6 a 10 mL di un idoneo solvente per ogni grammo di aztreonam. Iniettare direttamente in vena entro un periodo di 2-5 minuti o mediante infusione diretta attraverso i tubi per fleboclisi quando il paziente sta già ricevendo una delle soluzioni sopra elencate. Si può anche applicare l'infusione endovenosa intermittente mediante un sistema ad "Y" od altri sistemi, in occasione di infusione delle stesse soluzioni. Tuttavia, durante l'infusione di una soluzione contenente PRIMBACTAM è preferibile interrompere la somministrazione di altre soluzioni. Impiegando questa procedura, deve essere osservata una particolare attenzione al volume di soluzione contenente PRIMBACTAM per essere certi di somministrare la dose calcolata per l'infusione. Quando si usa un sistema di raccordi ad "Y", si devono aggiungere da 50 a 100 mL di un idoneo solvente ai flaconi di 100 mL di capacità, contenenti 0,5 od 1 g di aztreonam. Con entrambi i metodi di infusione endovenosa, diretta o intermittente, nel caso in cui si stesse somministrando attraverso la stessa apparecchiatura perfusionale un altro farmaco i tubi devono essere lavati con diluente idoneo sia prima di iniziare l'infusione di PRIMBACTAM che dopo che la stessa è stata completata. Per fornire il dosaggio "mg/kg" in pazienti in età pediatrica, si consigliano i seguenti volumi di diluenti per la preparazione delle soluzioni:

| Flacone da | Volume del diluente (mL) | Potenza ottenuta (mg/mL) |
|------------|--------------------------|--------------------------|
| 0,5 g      | 9,9                      | 50                       |
| 0,5 g      | 4,6                      | 100                      |
| 1,0 g      | 9,2                      | 100                      |

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ad aztreonam o a qualsiasi altro eccipiente del medicinale.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Reazioni allergiche

Gli antibiotici, come qualsiasi altro medicinale, devono essere somministrati con cautela a qualsiasi paziente con un'anamnesi di reazioni allergiche a composti strutturalmente correlati. Nel caso si verifichi una reazione allergica, il trattamento deve essere sospeso e deve essere avviato un trattamento di sostegno appropriato. Reazioni di ipersensibilità gravi possono richiedere la somministrazione di epinefrina o altre misure di emergenza.

#### Insufficienza renale/epatica

Nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica si raccomanda un monitoraggio idoneo durante il trattamento (vedere anche il paragrafo 4.2 riguardante la riduzione del dosaggio).

#### Disturbi gravi del sangue/della cute

Con l'uso di aztreonam sono stati riportati disturbi ematici gravi (incluso pancitopenia) e malattie cutanee (incluso necrosi epidermica tossica). In caso di gravi alterazioni dell'emocromo e di alterazioni cutanee, si consiglia di interrompere il trattamento con aztreonam.

#### Convulsioni

Sono state riportate raramente convulsioni durante il trattamento con beta lattamici incluso aztreonam (vedere paragrafo 4.8).

#### Diarrea associata a Clostridium difficile

Viene riportata diarrea associata a Clostridium difficile (CDAD) con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, incluso aztreonam, e può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. La CDAD deve essere tenuta in considerazione in tutti i pazienti che manifestano diarrea in seguito all'utilizzo di antibiotici. È necessaria un'attenta anamnesi in quanto è stato riportato che la CDAD si verifica nel corso dei due mesi dalla somministrazione degli agenti antibatterici. Se si sospetta o è confermata una diagnosi di CDAD, l'uso continuativo di antibiotici non diretti contro Clostridium difficile può necessitare di essere interrotto. Non dovrebbero essere somministrati trattamenti che inibiscono la peristalsi intestinale.

#### Prolungamento del tempo di protrombina/aumento dell'attività degli anticoagulanti orali

Raramente è stato riferito un prolungamento del tempo di protrombina nei pazienti che ricevono aztreonam. Inoltre sono stati riportati numerosi casi di aumento dell'attività degli anticoagulanti orali nei pazienti che ricevono antibiotici, compresi i beta lattamici. Fattori di rischio sembrano essere le infezioni o le infiammazioni gravi e l'età e le condizioni generali del paziente. Deve essere intrapreso un monitoraggio appropriato quando gli anticoagulanti vengono somministrati in concomitanza. Possono rendersi necessari adeguamenti della posologia degli anticoagulanti orali per mantenere il livello di anticoagulazione desiderato (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

#### Uso concomitante di aminoglicosidi

Se viene impiegato un'aminoglicoside in concomitanza con aztreonam, specialmente se viene usato un dosaggio

elevato del primo agente o se il trattamento è prolungato, deve essere monitorata la funzione renale a causa della potenziale nefrotossicità e ototossicità degli antibiotici aminoglicosidi.

Crescita opportunistica di organismi non sensibili

L'uso di antibiotici può promuovere la crescita opportunistica di organismi non sensibili, compresi organismi gram-positivi e funghi. Se dovesse verificarsi una superinfezione durante il trattamento, devono essere intraprese misure appropriate.

**Uso pediatrico:** essendo i dati sulla sicurezza e sull'efficacia del PRIMBACTAM nei neonati con meno di una settimana di vita limitati, il suo impiego in questi pazienti deve essere attentamente stabilito.

Arginina

PRIMBACTAM contiene arginina. Studi condotti su neonati sotto peso alla nascita hanno dimostrato che la somministrazione di arginina così come contenuta nel PRIMBACTAM può causare aumenti dell'arginina sierica, dell'insulina e della bilirubina indiretta.

Interferenze con le analisi sierologiche

Può svilupparsi un test di Coombs diretto o indiretto positivo durante il trattamento con aztreonam.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La concomitante somministrazione di probenid o furosemide e aztreonam causa aumenti clinicamente non significativi dei livelli sierici di aztreonam.

I risultati farmacologici dopo somministrazione endovenosa di una dose singola di PRIMBACTAM con gentamicina, metronidazolo, clindamicina, nafcillina e cefradina non hanno evidenziato alcuna interazione farmacocinetica significativa.

Le associazioni di PRIMBACTAM con penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, clindamicina e metronidazolo hanno mostrato in vitro di avere un effetto additivo o sinergico senza evidenza di antagonismo. Tuttavia è stato riscontrato che determinati antibiotici (ad es, cefoxitina, imipenem) provocano, a causa dell'induzione di beta-lattamasi, antagonismo con molti beta lattamici, compreso aztreonam, nei confronti di certi aerobi gram-negativi, quali *Enterobacter species* e *Pseudomonas species*.

Deve essere intrapreso un monitoraggio adeguato quando gli anticoagulanti vengono prescritti in concomitanza. Possono essere necessari aggiustamenti della posologia degli anticoagulanti orali per mantenere il livello di anticoagulazione desiderato (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

L'assunzione di bevande alcoliche durante la terapia con PRIMBACTAM non provoca disturbi, contrariamente a quanto avviene per il cefamandolo, il moxalactam ed il cefoperazone.

#### **.4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Aztreonam attraversa la barriera placentare e penetra nella circolazione del feto.

Non ci sono studi adeguati e controllati in donne in stato di gravidanza. Studi in ratti e conigli in stato di gravidanza, con dosaggi giornalieri fino a 15 e 5 volte la dose massima

raccomandata nell'uomo rispettivamente, non hanno posto in evidenza alcun fenomeno di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità. Dato che gli studi sulla riproduzione animale non sempre sono predittivi della risposta negli umani, aztreonam dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza solo nei casi di effettiva necessità.

Aztreonam è escreto nel latte materno in quantità che sono inferiori all'1% delle concentrazioni determinate nel siero materno ottenuto simultaneamente. Dovrebbe essere presa in considerazione l'interruzione dell'allattamento durante il trattamento con aztreonam.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi degli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'elenco degli effetti indesiderati riportato di seguito viene presentato tramite classificazione per sistemi e organi, terminologia MedDRA e frequenza.

|                                      |                                  |                               |                                 |                         |  |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|
| Classificazione per sistemi e organi | Comune<br>≥ 1/100<br>a<br>< 1/10 | Non comune<br>≥<br>1/100<br>a | Raro<br>≥ 1/10000 a<br>< 1/1000 | Molto raro<br>< 1/10000 | Non nota<br>(la frequenza non può essere definita) |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|

|  |  |                |  |  |                                  |
|--|--|----------------|--|--|----------------------------------|
|  |  | <<br>1/10<br>0 |  |  | sulla base dei dati disponibili) |
| Infezioni ed infestazioni              |  |                | Vaginite, candidiasi vaginale  |  |                                  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico |  |                | Pancitopenia <sup>a</sup> , trombocitopenia, trombocitemia, leucocitosi, neutropenia, eosinofilia, anemia, aumento del tempo di protrombina, aumento del tempo di tromboplastin a parziale attivata, positività al test di Coombs <sup>a</sup> |  | Trombocitosi                     |
| Disturbi del sistema immunitario       |  |                |  |  | Reazione anafilattica            |
| Disturbi psichiatrici                  |  |                | Stato confusionale, insonnia   |  |                                  |
|  |  |                |  |  |                                  |
| Patologie del sistema nervoso          |  |                | Convulsioni <sup>a</sup> , parestesia, capogiro, cefalea   |  | Disguesia                        |

|   |  |  |  |  |   |
|---|--|--|--|--|---|
| Patologie dell'occhio                             |  |  | Diplopia   |  |   |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto           |  |  | Vertigini, tinnito   |  |   |
| Patologie vascolari                               |  |  | Ipotensione, emorragia   |  | Flebite, tromboflebite, rossore                                     |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche |  |  | Respiro sibilante, dispnea, starnuti, congestione nasale                     |  | Broncospasmo  |
| Patologie gastrointestinali                       |  |  | Emorragia gastro-intestinale, colite pseudomembranosa <sup>a</sup> , alitosi |  | Dolori addominali, ulcerazioni della bocca, nausea, vomito, diarrea |
| Patologie epatobiliari                            |  |  | Epatite, ittero  |  | Aumento delle transaminasi*, aumento di fosfatasi alcalina ematica* |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo   |  |  |  |  | Necrolisi epidermica tossica <sup>a</sup> , angioedema,             |

|  |  |                               |   |  |   |
|--|--|-------------------------------|---|--|---|
|  |  |                               |   |  | eritema multiforme, dermatite esfoliativa, iperidrosi, petecchie, porpora, orticaria, rash, prurito |
| Patologie renali e urinarie  |  | Aumento di creatinina ematica |   |  |   |
|  |  |                               |   |  |   |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa |  |                               | Mialgia                                       |  | Dolore osseo  |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                          |  |                               | Fastidio al seno                              |  |   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative                                     |  |                               | Dolore al petto, piressia, astenia, malessere |  | Fastidio presso la sede d'iniezione   |

|                               |  |  |                                      |  |  |
|-------------------------------|--|--|--------------------------------------|--|--|
| alla sede di somministrazione |  |  |                                      |  |  |
| Esami diagnostici             |  |  | Alterazioni nell'elettrocardiogramma |  |  |

\*Normalmente reversibili durante la terapia e senza segni o sintomi conclamati di disfunzione epatobiliare.

<sup>a</sup> Vedere paragrafo 4.4.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)".

#### 4.9 Sovradosaggio

È stato dimostrato che l'aztreonam viene eliminato per emofiltrazione artero-venosa continua. In caso di necessità, aztreonam può essere eliminato dal siero per emodialisi e/o dialisi peritoneale.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* Antibatterici betalattamici - Monobattami

*Codice ATC:* J01DF

*Meccanismo d'azione:* l'azione battericida di PRIMBACTAM deriva dall'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica a causa della inattivazione selettiva del recettore PBP3 senza inibire le altre PBP, PBP1a, 1b e PBP2, promuovendo come effetto secondario una depressione delle idrolisi parietali e quindi un effetto battericida per shock osmotico. Per concentrazioni che superino la MIC, risultano interessati anche i recettori PBP 1a, 1b e 2.

*Microbiologia:* PRIMBACTAM è attivo su un ampio spettro di germi patogeni aerobi gram-negativi. L'azione battericida di PRIMBACTAM deriva dall'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica. Grazie alla sua struttura molecolare PRIMBACTAM possiede un alto grado di stabilità in presenza delle beta-lattamasi prodotte dalla maggior parte dei patogeni gram-negativi e gram-positivi. PRIMBACTAM mantiene la sua attività microbiologica in una vasta gamma di pH. PRIMBACTAM non induce attività betalattamasi. Inoltre PRIMBACTAM è in genere attivo verso i batteri resistenti ad altri antibiotici betalattamici a causa dell'inattivazione operata dalle betalattamasi. Molti ceppi di questi germi resistenti a più antibiotici sono sensibili a PRIMBACTAM. L'aztreonam è attivo in vitro verso la maggior parte dei ceppi dei seguenti microorganismi: Escherichia coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp. (comprese K. pneumoniae e K. oxytoca), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii (già Proteus morganii), Providencia spp. (incluse P. stuartii e P. rettgeri, già Proteus rettgeri), Pseudomonas spp. (inclusa P. aeruginosa), Serratia marcescens, Neisseria gonorrhoeae (inclusi i ceppi produttori di penicillinasi), Haemophilus influenzae (inclusi i ceppi ampicillino-resistenti ed altri ceppi produttori di penicillinasi), Citrobacter spp., alcuni ceppi di Acinetobacter calcoaceticus. Aztreonam è anche attivo in vitro verso vari altri patogeni. Tra questi microorganismi figurano: Salmonella spp., Shigella spp., Pasteurella multocida, Yersinia enterocolitica, Aeromonas hydrophila e Neisseria meningitidis.

Aztreonam e gli aminoglicosidi hanno mostrato in vitro di avere un effetto sinergico verso la maggior parte dei ceppi di *P. aeruginosa*, molti ceppi di Enterobacteriaceae ed altri microorganismi aerobi gram-negativi.

A causa della mancanza di attività di PRIMBACTAM sui microorganismi anaerobi (gram-positivi e gram-negativi), la normale microflora essenziale intestinale non viene alterata. Pertanto, i normali meccanismi di resistenza alla colonizzazione intestinale, rimangono inalterati. Prove di sensibilità: metodo di diffusione effettuato con dischi di 30 µg di Aztreonam, giudicato con il seguente criterio:

| <i>Diametro della zona (mm)</i> | <i>Interpretazione</i> |
|---------------------------------|------------------------|
| > 22                            | Sensibile (S)          |
| 16-21                           | Intermedio (I)         |
| < 15                            | Resistente (R)         |

Metodi di diluizione: in brodo o in agar per determinare le MIC

| <i>MIC (µg/mL)</i> | <i>Interpretazione</i> |
|--------------------|------------------------|
| < 8                | Sensibile (S)          |
| 16                 | Intermedio (I)         |
| > 32               | Resistente (R)         |

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Cinetica dell'assorbimento: dosi somministrate i.v.: 500, 1000, 2000 mg. Picchi medi sierici 5' dalla iniezione 58,2-125-242 µg/mL. Dosi somministrate i.m.: 250, 500, 1000 mg. Picchi medi sierici ad 1 ora dalla iniezione: 11,6-22,0-46,5 µg/mL. Emivita plasmatica: 1,7 h. Legame proteico plasmatico: 56%. Volume di distribuzione: 0,18 L/kg.

Diffusione extravascolare del PRIMBACTAM

dopo una dose parenterale singola

| Tessuto o liquido biologico                             | Dose<br>(g) | Via di<br>somministr. | Concentr. medie<br>( $\mu\text{g/mL}$ o $\mu\text{g/g}$ ) | Ore dalla<br>sommin. |
|---|-------------|-----------------------|---|----------------------|
| <u>Fluidi</u>   |             |                       |   |                      |
| Liquido sinoviale                                       | 2           | i.v.                  | 102   | 1                    |
| Bile  | 1           | i.v.                  | 43  | 2                    |
| Liquido pericardico                                     | 2           | i.v.                  | 28  | 1                    |
| Liquido cerebrospinale<br>(meningi infiammate)          | 2           | i.v.                  | 4   | 4                    |
| Secrezione bronchiale                                   | 2           | i.v.                  | 5   | 3                    |
| Liquido interstiziale                                   | 1           | i.v.                  | 23  | 2                    |
| Liquido peritoneale (dopo<br>somministrazioni multiple) | 2           | i.v.                  | 12-90   | 1-6                  |
| <u>Tessuti</u>  |             |                       |   |                      |
| Rene  | 2           | i.v.                  | 48  | 3                    |
| Prostata  | 1           | i.m.                  | 10  | 2                    |
| Polmone   | 2           | i.v.                  | 25  | 2                    |
| Pelle   | 2           | i.v.                  | 28  | 1                    |
| Femore  | 2           | i.v.                  | 41  | 1                    |
| Ovaia   | 2           | i.v.                  | 12  | 2                    |
| Muscoli scheletrici                                     | 2           | i.v.                  | 13  | 1                    |

Cinetica di passaggio nel latte: dopo somministrazione di 1 g i.v. alla 4<sup>a</sup> ora concentrazione = 0,2  $\mu\text{g/mL}$ , alla 6<sup>a</sup> ora dopo 1 g i.m. = 0,3  $\mu\text{g/mL}$ . Cinetica di passaggio nella placenta: dopo somministrazione di 1 g i.v. alla 6<sup>a</sup> ora = 2  $\mu\text{g/mL}$ .

Cinetica dell'escrezione: dosi somministrate: i.v. 500, 1000 e 2000 mg. Valori medi urinari nelle prime 2 ore: 1200, 3500 e 6600  $\mu\text{g/mL}$ . Dosi somministrate i.m. 500, 1000 mg. Valori medi urinari nelle prime 2 ore: 500  $\mu\text{g/mL}$ , 1200  $\mu\text{g/mL}$ . L'escrezione urinaria, pari al 70% circa di una dose parenterale singola, è in genere completa a distanza di 12 ore dall'iniezione. Circa il 12% di una dose endovenosa

singola marcata è stato ritrovato nelle feci. PRIMBACTAM in soggetti sani non ha determinato alterazioni della funzionalità renale, controllata usando prove standard (creatinina sierica, clearance della creatinina, azotemia, analisi delle urine, totale delle proteine escrete) e prove speciali (escrezione delle n-acetil-beta-glucosaminidasi, alanina, aminopeptidasi e beta2-microglobulina). In pazienti con alterata funzionalità renale l'emivita sierica di PRIMBACTAM aumenta in misura significativa, per cui sono consigliabili aggiustamenti posologici (v. "Posologia e modo di somministrazione"). PRIMBACTAM si elimina dal siero sia mediante emodialisi che per dialisi peritoneale. PRIMBACTAM somministrato endovena raggiunge rapidamente concentrazioni terapeutiche nei liquidi dialitici peritoneali; viceversa PRIMBACTAM somministrato intraperitoneo con i liquidi dialitici, dà rapidamente luogo a concentrazioni sieriche terapeutiche. Nei pazienti con grave insufficienza epatica, l'emivita sierica di PRIMBACTAM è lievemente prolungata. La cinetica dell'aztreonam nei pazienti pediatrici varia a seconda dell'età.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

*Tossicità acuta:* nel topo i.v. DL<sub>50</sub> = 3300 mg/kg. Nel topo p.o. non letale fino a 5600 mg/kg. Nel ratto i.p. DL<sub>50</sub> = 6600 mg/kg.

*Tossicità subacuta:* nei ratti trattati 2 settimane con una dose giornaliera di 2400 mg/kg: nessun effetto significativo di tossicità.

*Teratogenicità:* nei ratti e nei conigli nessun segno di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità.

*Mutagenesi e riproduzione:* PRIMBACTAM non produce alterazioni mutagene in modelli standard di laboratorio e nessun effetto dannoso sulla riproduzione di due

generazioni di ratti trattati a dosi di 150 e 600 mg/kg/die.

*Tossicità cronica (6 mesi):* nel cane, nel ratto e nel topo non sono state rilevate alterazioni tossiche specifiche.

*Ototossicità:* nei ratti neonati trattati per 10 giorni nessun segno di ototossicità.

**Carcinogenesi, mutagenesi e alterazione della funzione riproduttiva:** non sono stati condotti studi di carcinogenicità negli animali. Studi di tossicità genetica in vivo ed in vitro non hanno mostrato segni di mutagenicità. Studi sulla riproduzione nei ratti non hanno mostrato segni di alterazione della funzione riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

PRIMBACTAM 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Eccipienti:

L-arginina 390 mg.

*Fiala solvente:*

Acqua per preparazioni iniettabili 1,5 mL.

PRIMBACTAM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Eccipienti:

L-arginina 780 mg.

*Fiala solvente:*

Acqua per preparazioni iniettabili 3,0 mL.

PRIMBACTAM 500 mg polvere per soluzione per infusione

Eccipienti:

L-arginina 390 mg.

PRIMBACTAM 1 g polvere per soluzione per infusione

Eccipienti:

L-arginina 780 mg.

## **6.2 Incompatibilità**

PRIMBACTAM per iniezioni non deve essere miscelato con altri antibiotici od altri farmaci e deve essere usato con i diluenti previsti (vedere "Posologia e modo di somministrazione").

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni. La soluzione preparata deve essere usata entro 24 ore, se conservata a temperatura ambiente, o entro 3 giorni, se conservata in frigorifero ( a temperatura compresa tra 2-8 °C).

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non usare il residuo di soluzione di flaconi già usati parzialmente.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone monodose (capacità 15 mL) da 500 mg per iniezione intramuscolare od endovenosa, con annessa fiala solvente da 1,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili (utilizzabile per iniezione intramuscolare).

Flacone monodose (capacità 15 mL) da 1,0 g per iniezione intramuscolare ed endovenosa con annessa fiala solvente da 3 mL di acqua per preparazioni iniettabili (utilizzabile per iniezione intramuscolare).

Flacone monodose (capacità 100 mL) da 500 mg per infusione endovenosa.

Flacone monodose (capacità 100 mL) da 1,0 g per infusione endovenosa.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE s.r.l., Via Sette Santi, 3 - Firenze.

Concessionario per la vendita: Laboratori Guidotti S.p.A. -  
Pisa

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

PRIMBACTAM 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per  
soluzione iniettabile: A.I.C. n. 025407014.

PRIMBACTAM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione  
iniettabile: A.I.C. n. 025407026.

PRIMBACTAM 500 mg polvere per soluzione per infusione:  
A.I.C. n. 025407038.

PRIMBACTAM 1 g polvere per soluzione per infusione: A.I.C.  
n. 025407040.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

PRIMBACTAM 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per  
soluzione iniettabile - 9 agosto 1984

PRIMBACTAM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione  
iniettabile - 9 agosto 1984

PRIMBACTAM 500 mg polvere per soluzione per infusione - 9  
agosto 1984  
PRIMBACTAM 1 g polvere per soluzione per  
infusione - 9 agosto 1984

Rinnovo: 31 Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**Determinazione AIFA del..**