



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AZTREONAM

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR (IM), INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos betalactámicos. Monobactámicos.
Código ATC: J01DF01.

3.1. Farmacodinamia

El aztreonam es un antibiótico betalactámico monocíclico con actividad bactericida. Al igual que otros betalactámicos, actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas involucradas en el proceso. Tal interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (-) como: *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de penicilinas), *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

Exhibe muy poca o nula actividad contra microorganismos Gram (+) positivos y anaeróbicos.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La administración intravenosa de una dosis única de aztreonam durante 30 minutos, o tras inyecciones únicas intramusculares de dosis de 500 mg, 1 g y 2 g en adultos sanos, produjeron unas concentraciones plasmáticas máximas de 54, 90 y 204 µg/mL respectivamente, inmediatamente después de la administración. A las 8 horas, las concentraciones plasmáticas fueron de 1, 3 y 6 µg/mL, respectivamente.

Inyecciones intravenosas únicas de las mismas dosis durante 3 minutos, dieron lugar a concentraciones plasmáticas de 58, 125 y 242 µg/mL a los cinco minutos de terminar la inyección.

Las concentraciones plasmáticas máximas de aztreonam en sujetos sanos después de completar la administración intravenosa o intramuscular de una dosis única de 500 mg o 1 g de aztreonam, se produjeron después de 1 hora. Después de una administración intravenosa o intramuscular idéntica de las dosis de aztreonam, las





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

concentraciones plasmáticas de aztreonam son comparables después de 1 hora (1,5 horas desde el comienzo desde la infusión intravenosa) con las pendientes de las concentraciones plasmáticas similares a partir de entonces.

Distribución

La administración intramuscular o intravenosa de una dosis única de 500 mg o 1 g de aztreonam, cada 8 horas durante siete días a voluntarios sanos no produjo acumulación aparente de aztreonam ni modificación de las características de disponibilidad. La unión a proteínas séricas alcanzó un promedio del 56%, independientemente de la dosis.

Las concentraciones de aztreonam en saliva a los 30 minutos de una dosis única intravenosa de 1 g, fueron de 0,2 µg/mL y la misma concentración a las 2 horas en la leche materna y de 0,3 µg/mL a las 6 horas; las concentraciones de aztreonam en líquido amniótico de 6 a 8 horas después de una dosis única intravenosa de 1 g fueron de 2 µg/mL. La concentración de aztreonam en fluido peritoneal obtenida entre 1 y 6 horas después de dosis múltiples intravenosas de 2 g varía entre 12 y 90 µg/mL en la mayoría de pacientes estudiados.

El volumen de distribución aparente medio en fase estacionaria fue de 12,6 litros, equivalente aproximadamente al volumen del fluido extracelular.

Metabolismo

Aztreonam no sufre un metabolismo amplio. El principal metabolito no tiene actividad y se forma por la apertura del anillo betalactámico por hidrólisis.

Eliminación

La semivida de aztreonam es de 1,7 horas (1,5 - 2,0) en sujetos con función renal normal, independientemente de la dosis y de la vía de administración. En sujetos sanos, considerando una persona de 70 kg de peso, el aclaramiento sérico fue de 91 mL/minuto y el aclaramiento renal fue de 56 mL/minuto.

En voluntarios sanos, aztreonam se excreta en orina en proporciones prácticamente iguales por secreción tubular activa y por filtración glomerular. En 8 horas, se recuperó en orina aproximadamente del 60 al 70% de una dosis intravenosa o intramuscular. Tanto en heces como en orina se recuperó aztreonam inalterado y su metabolito producto de la hidrólisis.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la semivida sérica de aztreonam se prolonga y el tiempo de eliminación es mayor.

Insuficiencia hepática

Se ha demostrado que la semivida sérica media de aztreonam aumenta a 2,2 y 3,2 horas en cirrosis biliar y alcohólica, respectivamente.

Edad avanzada (≥ 65 años)

El tiempo de eliminación es mayor en pacientes en pacientes sanos de edad avanzada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La farmacocinética de aztreonam en pacientes pediátricos es comparable a la de adultos a partir de los 9 meses.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales.

Los estudios toxicológicos genéticos realizados *in vivo* e *in vitro* con aztreonam, en varios modelos estándar de laboratorio, no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico a nivel de genes o cromosomas.

Los estudios para la reproducción durante dos generaciones en ratas, a dosis diarias de hasta 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos, antes y durante la gestación y la lactancia, no revelaron ninguna evidencia de disminución de la fertilidad. Hubo una ligera disminución de la tasa de supervivencia durante el periodo de lactancia en las crías de las ratas que recibieron la dosis máxima, pero no en las crías de las ratas que recibieron dosis 5 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos.

4. INDICACIONES

Infecciones causadas por gérmenes gram-negativos sensibles al aztreonam.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

0,5 - 2 g IV o IM cada 6, 8 o 12 horas, sin exceder los 8 g/día.

Niños y adolescentes

Menores de 1 semana y < 2 kg de peso corporal: 30 mg/kg IV cada 12 horas.

Menores de 1 semana y > 2 kg de peso corporal: 30 mg/kg IV cada 8 horas.

Mayores de 1 semana y hasta 2 años: 30 mg/kg IV cada 6 - 8 horas.

Mayores de 2 años y hasta 12 años: 30 - 50 mg/kg IV o IM cada 6 - 8 horas.

5.2. Dosis máxima

Adultos: 8 g/día. Niños: 200 mg/kg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Ajustar la dosis en base a la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta sea menor de 30 mL/min/1,73 m².

En pacientes con depuración entre 10 y 30 mL/min: iniciar con la dosis normal que corresponda (500 mg, 1 g o 2 g) según el caso, seguida por dosis de mantenimiento equivalentes al 50% de la dosis inicial a intervalos fijos de 6, 8 o 12 horas.

En pacientes con valores de depuración menores de 10 mL/min: iniciar con la dosis normal y mantener con el 25% de dicha dosis administrada a los intervalos usuales.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En infecciones graves o que suponen un riesgo para la vida, además de las dosis de mantenimiento señaladas, se debe suplementar con un octavo (12,5%) de la dosis inicial después de cada sesión de hemodiálisis.

Cuando sólo se dispone del valor creatinina sérica, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor.

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (en kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = 0,85 \times \text{valor calculado para hombres}$$

Insuficiencia hepática

Se recomienda una reducción de dosis del 20 - 25% para el tratamiento a largo plazo de pacientes con enfermedad hepática crónica con cirrosis, especialmente en casos de cirrosis alcohólica y cuando la función renal también se encuentre alterada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosis, salvo que exista insuficiencia renal.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La dosificación usual en pacientes mayores de 1 semana de edad es de 30 mg/kg cada 6 a 8 horas. Para tratar infecciones graves en pacientes de 2 años de edad o más, se recomienda una dosis de 50 mg/kg cada 6 a 8 horas. La dosis recomendada para todos los pacientes pediátricos en el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* es de 50 mg/kg cada 6 a 8 horas.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración intramuscular

Reconstituir el liofilizado de 500 mg, 1 g o 2 g de aztreonam con al menos 3 mL de agua estéril para inyección (por cada gramo de aztreonam) y administrar mediante inyección profunda en un músculo grande.

Administración intravenosa directa (bolo)

Reconstituir el liofilizado de 500 mg, 1 g o 2 g de aztreonam con 6 - 10 mL de agua estéril para inyección y administrar mediante inyección IV directa en un período de 3 - 5 minutos.

Administración intravenosa por infusión

Reconstituir el liofilizado de 500 mg, 1 g o 2 g de aztreonam con solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible en cantidad suficiente para una concentración final no mayor de 20 mg/mL. Alternativamente, podría reconstituirse con al menos 3 mL de agua estéril para inyección (por cada gramo de aztreonam) y diluirse





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

después con el vehículo hasta la concentración final indicada. Administrar mediante infusión IV en un período de 20 - 60 minutos.

En cualquiera de los casos (IM o IV), tras reconstituir y diluir de la forma indicada, la estabilidad de la solución final resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Raras: Candidiasis vaginal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia, trombocitemia, leucocitosis, neutropenia, eosinofilia, anemia, prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas (anafilaxis, angioedema, broncoespasmo).

Trastornos psiquiátricos

Raras: Estado confusional, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea, mareo, parestesia, convulsiones.

Frecuencia no conocida: Disgeusia, encefalopatía (p.ej. confusión, pérdida de consciencia, epilepsia y trastornos del movimiento).

Trastornos oculares

Raras: Diplopía.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Vértigo, tinnitus.

Trastornos cardiacos

Raras: Alteraciones del electrocardiograma.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión, hemorragia.

Frecuencia no conocida: Flebitis, tromboflebitis, sofocos, rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Congestión nasal, disnea, sibilancias, estornudos.

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Raras: Halitosis, hemorragia gastrointestinal, colitis pseudomembranosa.

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, disgeusia, úlceras bucales.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis, ictericia.

Frecuencia no conocida: Aumentos de transaminasas y de la fosfatasa alcalina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción, urticaria, prurito, petequias, púrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumentos de creatinina sérica, aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Vaginitis, sensibilidad en las mamas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de aplicación (con la inyección IM), flebitis y/o tromboflebitis en el sitio de aplicación (con la inyección IV).

Raras: Malestar general, astenia, dolor torácico, pirexia, hiperhidrosis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los resultados de estudios *in vitro* revelan efectos aditivos o sinergismo de la actividad bactericida del aztreonam frente a *Pseudomonas* cuando se combina con piperacilina, cefoperazona o cefotaxima, y frente a *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *E. coli* cuando se combina con aminoglucósidos.

Existe evidencia de antagonismo *in vitro* de la actividad bactericida del aztreonam frente a *Enterobacter* y *Serratia marcescens* cuando se combina con cefoxitina, y frente a *Pseudomonas aeruginosa* cuando se combina con imipenem, aparentemente debido al efecto inductor de betalactamasa de la cefoxitina y el imipenem.

Se debe realizar un seguimiento apropiado cuando se administren anticoagulantes concomitantemente. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel adecuado de la coagulación.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Al igual que otros betalactámicos, el aztreonam puede generar falsos positivos en la prueba de Coombs y en las determinaciones de glucosa en orina con los métodos basados en la reducción de las sales de cobre (solución de Benedict o de Fehling y tabletas Clinitest®). La interferencia no ocurre con los métodos analíticos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa (Clinistix®).

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Aunque no existe evidencia clínica o experimental concluyente de hipersensibilidad cruzada entre el aztreonam y otros betalactámicos, se recomienda usar con precaución en pacientes con historia de alergia a penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos, y sólo tras una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo.

El uso prolongado de aztreonam puede ocasionar el sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Dado que se han reportado casos graves y potencialmente fatales de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de betalactámicos, se debe considerar dicha posibilidad ante la ocurrencia de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento con aztreonam o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se deberá suspender el tratamiento y establecer las medidas clínicas apropiadas.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática se debe usar con precaución y vigilancia frecuente del funcionalismo respectivo mientras dure el tratamiento.

Debido a que con el uso de aztreonam se ha descrito prolongación del tiempo de protrombina, se recomienda usar con precaución en pacientes que reciben terapia anticoagulante y vigilar periódicamente los parámetros de coagulación. Podría resultar necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

8.2. Embarazo

Aunque no se han evidenciado daños fetales en los ensayos experimentales con aztreonam, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable

8.3. Lactancia

Dado que el aztreonam se excreta en la leche materna y no se conoce la seguridad de su administración durante la lactancia, se recomienda evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Los datos preclínicos de aztreonam inyectable sobre la fertilidad no indican ningún efecto adverso.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar mareo, vértigo y/o diplopía, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al aztreonam y a los excipientes de la fórmula.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con aztreonam. Con dosis muy elevadas debe considerarse la posibilidad de convulsiones.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte. El aztreonam circulante puede ser removido por hemodiálisis y/o diálisis peritoneal.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022

