

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Azactam 1 g poudre pour solution injectable

Azactam 2 g poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azactam 1 g contient 1 g d'aztréonam.

Azactam 2 g contient 2 g d'aztréonam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Azactam est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubrique 5.1) qui sont provoquées par des micro-organismes Gram-négatifs sensibles à l'aztréonam :

- infections compliquées des voies urinaires y compris la pyélonéphrite
- infections des voies respiratoires inférieures (bronchites, pneumonie, infection pulmonaire aiguë chez les patients souffrant de mucoviscidose)
- infections de la peau et des parties molles, y incluses les infections associées à des plaies postopératoires, des ulcérations ou des brûlures
- infections des os et des articulations
- infections intra-abdominales, y inclus la péritonite
- bactériémies/septicémies
- méningites uniquement si elles sont causées par *Haemophilus Influenzae* et *Neisseria meningitidis* (traitement de second choix)
- infections gynécologiques, y compris l'infection pelvienne, l'endométrite et la cellulite pelvienne
- infections post-opératoires
- gonorrhée, infections urogénitale ou anorectale non compliquées liées à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* productrices ou non productrices de bêta-lactamase.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Azactam est indiqué comme traitement d'appoint en chirurgie lors d'infections provoquées par des micro-organismes sensibles telles que abcès, infections après perforations des viscères, infections cutanées et des surfaces sereuses.

En cas d'infections sévères, un traitement empirique avec aztréonam et d'autres antibiotiques à spectre Gram-positif et/ou anaérobie sera instauré. Après identification du germe causal, le traitement sera poursuivi au moyen de l'antibiotique le plus adéquat.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'aztréonam peut s'injecter par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire après reconstitution (pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6).

La posologie et la voie d'administration doivent être déterminées en fonction de la sensibilité du micro-organisme causal, de la sévérité de l'infection et de l'état du patient.

Adultes

Gravité de l'infection	Dose	Intervalle séparant les prises
Infections du tractus urinaire	0,5 ou 1 g	8 ou 12 heures
Infections systémiques modérément sévères	1 ou 2 g	8 ou 12 heures
Infections systémiques sévères	2 g	6 ou 8 heures
Infections provoquées par le <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 g	6 ou 8 heures

La dose maximale recommandée est de 8 g par jour.

Une dose unique de 1 g d'aztréonam administrée par voie intramusculaire est adéquate dans le traitement d'une

- gonorrhée aiguë non compliquée
- cystite aiguë non compliquée.

La voie intraveineuse est recommandée chez les patients nécessitant des doses unitaires de plus d'1 g ou présentant une septicémie bactérienne, un abcès parenchymateux localisé (par exemple un abcès intra-abdominal), une péritonite ou une autre infection systémique sévère ou mettant la vie en danger. À cause de la nature sévère des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, un dosage de 2 g toutes les six à huit heures est recommandé, au moins à l'instauration du traitement, dans les infections systémiques causées par cet organisme.

Population pédiatrique

Ne jamais dépasser la dose maximale admise chez l'adulte.

Enfants de plus d'une semaine : 30 mg/kg toutes les 6 à 8 heures.

Enfants de 2 ans et plus avec infections sévères : 50 mg/kg toutes les 6 à 8 heures.

La sécurité et l'efficacité de l'Azactam chez les enfants âgés de moins d'une semaine n'ont pas encore été établies)

Tous les patients souffrant d'une infection due au *Pseudomonas aeruginosa* doivent recevoir une dose de 50 mg/kg toutes les 6 à 8 heures.

Patients souffrant d'une insuffisance de la fonction rénale

L'aztréonam est éliminé principalement par les reins. Si la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 ml/min., il est recommandé d'administrer, après une dose initiale de 1 à 2 grammes, des quantités égales à la moitié de la dose habituelle à des intervalles fixes de 6, 8 ou 12 heures.

Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min/1,73 m².) ou ceux traités par hémodialyse, la dose habituelle de départ est de 0,5 g, 1 g ou 2 g. La dose d'entretien sera égale à un quart de la dose initiale administrée à des intervalles fixes de 6, 8 ou 12 heures. Pour les infections sévères ou mettant la vie en danger, en plus des doses d'entretien, un huitième de la dose initiale doit être donné après chaque séance d'hémodialyse.

Des taux sériques prolongés peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale transitoire ou persistante.

Il en résulte qu'après une dose initiale habituelle, la dose d'aztréonam doit être réduite de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine est évaluée entre 10 et 30 ml/min/1,73m².

En cas d'infections sérieuses, en plus de la dernière dose d'entretien, un huitième de la dose initiale doit être administré après chaque hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Une réduction de la dose de 20-25% est recommandée pour le traitement à long terme des patients souffrant de troubles hépatiques chroniques accompagnés de cirrhose, en particulier dans les cas de cirrhose alcoolique et lorsque la fonction rénale est également diminuée.

Dosage chez le patient âgé

La fonction rénale est un élément majeur de dosage chez la personne âgée; ces patients peuvent présenter une fonction rénale réduite. La créatinine sérique peut ne pas être un élément fiable pour définir la fonction rénale.

En conséquence et comme c'est le cas pour les antibiotiques éliminés par les reins, il y a lieu de calculer la clairance de la créatinine. Les personnes âgées ont généralement une clairance de créatinine supérieure à 30 ml/min., dans ce cas une dose normale est administrée. Si ce n'est pas le cas, la posologie sera modifiée de manière appropriée (voir la rubrique "Patients souffrant d'une insuffisance de la fonction rénale").

Mode d'administration

L'Azactam peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire profonde.

Administration intraveineuse (I.V.) : la voie intraveineuse est recommandée

- chez les patients qui requièrent des doses uniques supérieures à 1 g
- dans les cas de septicémies bactériennes
- dans les cas d'abcès localisés dans le parenchyme (par ex. abcès intra-abdominal)
- dans les cas de péritonite
- dans les cas d'infections systémiques sévères ou mettant la vie en danger.

Par voie intraveineuse, l'aztréonam peut être administré soit par injection directe, soit par perfusion continue ou intermittente.

Pour l'injection intraveineuse **directe**, la dose choisie sera mise en solution dans un volume de 6 à 10 ml d'eau pour injection. La solution obtenue sera injectée directement et lentement dans une veine en 3 à 5 minutes.

Pour l'injection par **perfusion**, chaque gramme d'aztréonam contenu dans les flacons de 15 ml sera mis en solution dans au moins 3 ml d'eau pour injection. La solution obtenue sera diluée au moyen d'une solution pour perfusion adéquate ; la concentration finale n'excèdera pas 2 % p/v (au moins 50 ml de solution par gramme d'aztréonam). La solution sera perfusée en 20 à 60 minutes.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Administration intramusculaire (I.M.) : l'Azactam sera solubilisé dans au moins 3 ml de diluant par gramme d'aztréonam et ensuite administré en injection profonde dans un muscle important (par ex. quadrant supérieur et extérieur du glutus maximus ou partie latérale de la cuisse). Etant donné que l'aztréonam est bien toléré, aucun anesthésique local n'est nécessaire. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Azactam est contre-indiqué chez les patients ayant montré une hypersensibilité à l'aztréonam ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques

Avant de commencer un traitement par aztréonam, il est requis de rechercher la présence d'une hypersensibilité antérieure à l'aztréonam, aux céphalosporines, aux pénicillines et à d'autres médicaments. Les études cliniques disponibles jusqu'à présent indiquent que les patients ayant présenté une allergie prouvée à la pénicilline n'ont pas de réaction d'hypersensibilité à l'injection de l'aztréonam. Néanmoins et jusqu'au moment où de plus amples informations seront disponibles, les patients ayant eu des réactions sévères d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques ou urticaires) aux pénicillines ou aux céphalosporines ne seront traités par aztréonam uniquement qu'après en avoir évalué les avantages et inconvénients potentiels.

Les antibiotiques seront toujours administrés avec précaution à tout patient ayant présenté une forme d'allergie et particulièrement s'il s'agit d'une allergie aux médicaments.

En cas de réactions allergiques à l'aztréonam, le traitement sera interrompu et le patient recevra le traitement approprié par épinéphrine, corticostéroïdes et/ou antihistaminiques.

Insuffisance rénale/hépatique

L'information sur le traitement par l'aztréonam de patients à fonction hépatique perturbée est limitée. Il est recommandé de surveiller de façon adéquate la fonction hépatique et rénale de ces patients au cours du traitement (voir la rubrique 4.2 pour réduction de la dose).

Les bêta-lactamines, y compris l'aztréonam, exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Diarrhée associée au *Clostridium difficile*

La diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été signalée pour presque tous les agents antibactériens, dont l'aztréonam. Sa gravité varie d'une simple diarrhée à la colite pouvant entraîner le décès du patient. La DACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée suite à la prise d'un antibiotique. Il faut un historique détaillé des antécédents médicaux, car la DACD peut survenir plus de deux mois après l'administration des agents antibactériens. Si la présence de la DACD est probable ou confirmée, il peut s'avérer nécessaire de cesser l'administration des antibiotiques, sauf ceux destinés à lutter contre le *Clostridium difficile*. Il ne faut pas donner de médicament inhibant le péristaltisme intestinal.

Un traitement associant d'autres antibiotiques et l'aztréonam est recommandé comme thérapeutique de départ chez les patients gravement malades et qui risquent d'avoir une infection due à des germes pathogènes qui ne sont pas sensibles à l'aztréonam.

Un traitement par aztréonam peut provoquer une prolifération de germes non sensibles.

Il y a lieu d'adapter le dosage chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir la rubrique 4.2).

Troubles sanguins/cutanés sévères

Des troubles sanguins (comme une pancytopenie) et cutanés (comme une nécrolyse épidermique toxique) sévères ont été signalés avec l'utilisation de l'aztréonam. Dans le cas de modifications sévères de l'hémogramme et de la peau, il est recommandé de stopper l'aztréonam.

Convulsions

Des convulsions ont été rarement signalées durant un traitement par bêta-lactames, dont l'aztréonam (voir la section 4.8).

Allongement du temps de prothrombine/accroissement de l'activité des anticoagulants oraux

Un allongement du temps de prothrombine a été rarement signalé chez des patients sous aztréonam. De plus, de nombreux cas d'accroissement de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des bêta-lactames. Une infection ou une inflammation sévère, l'âge et l'état général du patient semblent être des facteurs de risque. Une surveillance appropriée doit être entreprise lorsque des anticoagulants sont prescrits concomitamment. Un ajustement de la dose des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le degré désiré d'anticoagulation (voir les sections 4.5 et 4.8).

Usage concomitant d'aminoglycosides

Si un aminoglycoside est utilisé en même temps que l'aztréonam, spécialement si de forts dosages du premier sont utilisés ou si le traitement est prolongé, la fonction rénale doit être surveillée à cause de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité potentielles des antibiotiques aminoglycosides.

Prolifération d'organismes non sensibles

L'utilisation des antibiotiques peut favoriser la prolifération d'organismes résistants, notamment des organismes Gram-positifs et des champignons. Si une surinfection se produit durant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Usage pédiatrique

Les données relatives à l'usage de l'aztréonam chez le nouveau-né de moins de 1 semaine sont limitées. L'utilisation chez ces enfants doit être soigneusement évaluée (voir rubrique 4.2).

Azactam contient de l'arginine

Des études chez les enfants de faible poids à la naissance ont mis en évidence que l'arginine présente dans la formulation peut entraîner une augmentation du taux d'arginine sérique, de l'insuline et de la bilirubine indirecte. Les conséquences n'en sont pas établies.

Interférence avec les analyses sérologiques

Un test de Coombs direct ou indirect positif peut se développer durant le traitement par aztréonam.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- L'administration concomitante de probénécide ou de furosémide et d'aztréonam provoque un accroissement insignifiant au point de vue clinique des taux sériques en aztréonam.
- Des études pharmacocinétiques effectuées après l'injection d'une dose n'ont pas montré d'interaction significative entre l'aztréonam et la gentamicine, la nafcilline sodique, la céfradine, la clindamycine et le métronidazole.
- Aucune réaction du type disulfiram n'a été signalée après ingestion d'alcool.
- Il a été montré qu'un problème d'antagonisme surgit lors de l'association de certains antibiotiques (par exemple céfoxitine, imipenem) et de nombreuses bêta-lactames, dont l'aztréonam, contre certains aérobies Gram-négatifs, comme l'*Enterobacter* sp. et le *Pseudomonas* sp., et ce par l'induction des bêta-lactamases.
- Une surveillance appropriée doit être entreprise lorsque des anticoagulants sont prescrits concomitamment. Un ajustement de la dose d'anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le degré désiré d'anticoagulation (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

L'aztréonam traverse la barrière placentaire et passe dans la circulation fœtale. Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Des études sur des rates et des lapines gravides, avec des doses quotidiennes jusqu'à respectivement 15 et 5 fois la dose humaine maximale recommandée, n'ont pas révélé de preuve de toxicité pour l'embryon ou le fœtus ou de tératogénicité. Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, l'aztréonam ne doit être utilisé en cas de grossesse que si c'est vraiment nécessaire.

Allaitement :

L'aztréonam excrété dans le lait maternel représente moins de 1% des taux sériques maternels. L'interruption de l'allaitement au cours d'un traitement est à envisager.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (voir les rubriques 4.4 et 4.9).

4.8 Effets indésirables

Au cours des études cliniques peu d'effets indésirables ont été signalés. Moins de 2 % des patients durent arrêter leur traitement. Les effets indésirables qui furent considérés être en relation de façon certaine ou incertaine avec le traitement, sont repris ci-après :

La liste ci-dessous mentionnant les effets indésirables est présentée par système d'organes, par terme MedDRA préféré, et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS LORS D'ÉTUDES CLINIQUES OU AU COURS DE L'EXPÉRIENCE POST-MARKETING

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Rare	Vaginite, candidose vaginale
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Rare	Pancytopénie, thrombocytopénie, thrombocytémie, leucocytose, neutropénie, anémie, éosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
<i>Affections psychiatriques</i>	Rare	Confusion, insomnie
<i>Affections du système nerveux</i>	Rare	Convulsions, paresthésies, étourdissement, céphalées
	Fréquence indéterminée	Encéphalopathie* (qui peut inclure une confusion, des troubles de la conscience, des convulsions ou des mouvements anormaux)
<i>Affections oculaires</i>	Rare	Diplopie
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Rare	Vertiges, acouphènes
<i>Affections vasculaires</i>	Rare	Hypotension, saignement
	Fréquence indéterminée	Phlébite, thrombophlébite, bouffées vasomotrices
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Respiration sifflante, dyspnée, éternuements, congestion nasale
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Rare	Saignements gastro-intestinaux, diarrhée à <i>Clostridium difficile</i> , colite pseudomembraneuse, halitose
	Fréquence	Douleur abdominale, ulcères de la

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	indéterminée	bouche, nausées, vomissement, diarrhées, dysgueusie
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Rare	Hépatite, jaunisse
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique, angio-œdème, érythème multiforme, dermatite exfoliative, hyperhidrose, pétéchie, purpura, urticaire, rash, prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Rare	Myalgie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Rare	Sensibilité des seins
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Rare	Douleur de poitrine, pyrexie, asthénie, malaise
	Fréquence indéterminée	Douleur à l'endroit de l'injection
<i>Investigations</i>	Rare	Altérations de l'ECG, élévation des transaminases, élévation des phosphatases alcalines sanguines, accroissement du temps de prothrombine et du temps partiel de thromboplastine, positivité du test de Coombs
	Peu fréquent	Elévation de la créatinine sanguine

* les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'aztréonam peut être éliminé par hémodialyse, par dialyse péritonéale et par hémofiltration artérioveineuse continue.

Les bêtalactamines, y compris l'aztréonam, exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Conduite d'urgence

En cas de surdosage, protégez les voies respiratoires et veillez à une bonne ventilation et perfusion. Surveillez attentivement le patient et maintenez dans des limites acceptables les signes vitaux, les gaz sanguins, les électrolytes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBIOTIQUES, Code ATC : J01D F01

L'aztréonam est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les monobactams. L'aztréonam est un antibiotique bêta-lactamique monocyclique obtenu par synthèse.

Il possède un pouvoir bactéricide sur la plupart des germes pathogènes aérobies Gram-négatifs. Contrairement à d'autres bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines par exemple), les monobactams, qui étaient initialement produits par une bactérie, le *Chromobacterium violaceum*, ont une structure nouvelle à noyau unique.

L'aztréonam contient un substituant acide sulfonique en position 1 du noyau bêta-lactamique, qui active ce noyau. Il contient également une chaîne latérale aminothiazolyloxime en position 3 et un groupe méthyl en position 4, ce qui lui confère un spectre antibactérien spécifique et une stabilité aux bêta-lactamases.

Chimiquement, l'aztréonam est l'acide (Z)-2-[[[(2-amino-4-thiazoly)-[(2S,3S)-2-méthyl-4-oxo-1-sulfo-3-azétidiny]carbamoyl]methylene]amino]oxy]-2-méthyl-propionique.

Microbiologie

L'aztréonam est actif sur la plupart des germes pathogènes aérobies Gram-négatifs (y compris le *Pseudomonas aeruginosa*).

In vitro, l'aztréonam possède une activité bactéricide à des concentrations qui sont en général égales ou seulement un peu supérieures aux concentrations minimales inhibitrices. L'aztréonam garde son activité bactériologique dans une large gamme de pH, et également en présence de sérum humain et en milieu anaérobie.

L'activité bactéricide de l'aztréonam résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie due à la grande affinité de l'antibiotique pour les protéines porteuses de la pénicilline. L'aztréonam est très résistant à l'hydrolyse par les bêta-lactamases produites par la majorité des germes pathogènes Gram-négatifs et Gram-positifs.

L'aztréonam, contrairement à la majorité des bêta-lactamines, n'induit pas d'activité bêta-lactamase.

Limites

Les concentrations minimales inhibitrices suivantes pour les germes sensibles et résistants ont été définies :

Breakpoints EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Germes	Sensible	Résistant
<i>Citrobacter freundii</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterobacter aerogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterobacter cloacae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterobacter spp</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Escherichia coli</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Klebsiella spp</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1 mg/l	> 16 mg/l
<i>Salmonella spp</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
Non-species specific limits	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise des espèces individuelles peut varier à la fois localement et dans le temps. Par conséquent, en particulier pour le traitement d'infections graves, des informations locales relatives à la situation de résistance sont nécessaires. Au cas où l'efficacité de aztréonam est réduite à cause de la situation de résistance locale, mieux vaut demander l'avis médical d'un spécialiste. En particulier dans les cas d'infections sévères ou d'échecs du traitement, un diagnostic microbiologique avec vérification de l'agent et de sa sensibilité à aztréonam doit être effectué.

Certaines souches de *Pasteurella multocida* sont sensibles.

Les microorganismes Gram-positifs et les anaérobies ne sont pas sensibles à l'aztréonam.

L'aztréonam et les aminoglycosides ont une action synergique sur un grand nombre de souches d'Enterobacter et sur la plupart des souches de *P. aeruginosa*.

Un effet antagoniste *in vitro* a été mis en évidence entre l'aztréonam et certains antibiotiques, par exemple imipenem et cefoxitine, dans leur action sur certains aérobies Gram-négatifs tels que l'Enterobacter et le Pseudomonas.

Des altérations dans la résistance à la colonisation peuvent permettre une prolifération de pathogènes potentiels tels que les *Candida* et les *Clostridium*. A l'opposé de ce que l'on constate avec les antibiotiques à large spectre, l'aztréonam n'a pas d'action sur la flore anaérobie intestinale normale.

Evaluation de la sensibilité des germes

La méthode des disques suivant les directives décrites dans le NCCLS (Méthode de Kirby-Bauer, milieu Mueller-Hinton agréé) implique une mesure des diamètres de zone donnant une estimation précise de la sensibilité du germe. Cette méthode utilisant des disques à 30 mcg d'aztréonam peut être interprétée en utilisant les critères repris ci-après :

	Diamètre de zone
Souche sensible	supérieur ou égal à 22 mm
Souche moyennement sensible	16 - 22 mm
Souche résistante	inférieur ou égal à 15 mm.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Une perfusion I.V. en 30 minutes de solutions contenant 500 mg, 1 g et 2 g d'aztréonam donne immédiatement après l'administration des taux sériques respectivement de 54, 90 et 204 mcg/ml.

Des injections par voie intraveineuse de doses identiques faites en 3 minutes donnent immédiatement après l'injection des taux sériques respectivement de 58, 125 et 242 mcg/ml.

Les taux sériques en aztréonam huit heures après la perfusion en 30 minutes ou l'injection en 3 minutes étaient encore de 1, 3 et 6 mcg/ml respectivement.

Après administration I.M. de 0,5 ou de 1 g d'aztréonam, on atteint une concentration sérique maximum de 22 et 47 mcg/ml respectivement, après environ 1 heure.

Quel que soit le mode d'administration (I.M. ou I.V.) d'une même dose d'aztréonam, la concentration sérique une heure après l'injection est du même ordre de grandeur et l'évolution ultérieure des taux sériques est comparable.

Per os, moins de 1 % de la dose administrée est résorbée.

Evolution des concentrations sériques (mcg/ml) après administration d'une dose d'aztréonam chez le sujet sain

Temps après l'administration	Dose et voie/mode d'administration					
	0,5 g		1 g		2 g	Perfusion lente(30min) 2 g IV
	IV	IM	IV	IM	IV	
5 min.	58	4,8	125	8,6	242	204
1 h	23	22	49	46	91	75
4 h	6,7	8,9	13,2	18,4	26	25,5
6 h	2,9	3,8	6,0	8,2	13	
8 h	1,3	1,7	2,7	3,5	6,0	5,8
12 h	0,3	0,3	0,5	0,6	1,2	1,4

Distribution

L'administration intraveineuse ou intramusculaire d'une dose de 500 mg ou de 1 g d'aztréonam toutes les 8 heures pendant 7 jours à des sujets en bonne santé ne produit pas d'accumulation apparente d'aztréonam ou de modifications dans ses caractéristiques pharmacocinétiques ; la liaison protéique avoisinait les 56 % et était indépendante de la dose.

Le volume apparent de distribution en administration continue est en moyenne de 12,6 litres (sur base d'un poids de corps de 70 kg).

L'aztréonam atteint des concentrations mesurables dans les liquides du corps et les tissus repris ci-après :

Liquides ou tissus	Dose (g)	Voie d'administration	Heures après injection	Nombre de patients	Concentration moyenne (mcg/ml ou mcg/g)
<u>Liquides</u>					
bile	1	IV	2	10	39
liquide de vésicule sécrétion bronchique	1	IV	1	6	20
liqu. cérébrospinal	2	IV	4	7	5
(méninges enflammées adultes)	2	IV	0,9 - 4,3	16	3
(méninges enflammées enfants)	30 ou 50mg/kg	IV	1,2 - 3,5	6	4
liquide péricardique	2	IV	1	6	33
liquide pleural	2	IV	1,1 - 3,0	3	51
liquide synovial	2	IV	0,8 - 1,9	11	83
<u>Tissus</u>					
appendice auriculaire	2	IV	0,9 - 1,6	12	22
endomètre	2	IV	0,7 - 1,9	4	9
tube de Fallope	2	IV	0,7 - 1,9	8	12
graisse	2	IV	1,3 - 2,0	10	5
fémur	2	IV	1,0 - 2,1	15	16
vésicule biliaire	2	IV	0,8 - 1,3	4	23
rein	2	IV	2,4 - 5,6	5	67
intestin grêle	2	IV	0,8 - 1,9	9	12
foie	2	IV	0,9 - 2,0	6	47
poumon	2	IV	1,2 - 2,1	6	22
myomètre	2	IV	0,7 - 1,9	9	11
ovaire	2	IV	0,7 - 1,9	7	13
prostate	1	IV	0,8 - 3,0	8	8
muscle squelettique	2	IV	0,3 - 0,7	6	16
peau	2	IV	0,0 - 1,0	8	25
sternum	2	IV	1	6	6

La concentration de l'aztréonam dans la salive 1/2 heure après une dose intraveineuse de 1 g était de 0,2 mcg/ml; dans le lait maternel, la concentration était de 0,2 mcg/ml 2 heures après une injection de 1 g par voie intraveineuse et de 0,3 mcg/ml 6 heures après injection intramusculaire de 1 g; dans le liquide amniotique, la concentration était de 2 mcg/ml 6 heures après une dose de 1 g par voie intraveineuse. Les concentrations en aztréonam dans le liquide péritonéal obtenu après une à six heures après des injections multiples de 2 g par voie intraveineuse allaient de 12 à 90 mcg/ml chez la plupart des patients étudiés.

Biotransformation Au dernier jour d'une administration continue et après une injection par voie I.M. de 1 g d'aztréonam, environ 6 % de la dose est excrétée dans l'urine endéans les 8 heures, sous forme d'un métabolite inactif microbiologiquement.

Elimination

L'aztréonam est excrété principalement par les reins et 60 à 70 % de la dose administrée se retrouve sous forme active dans les urines.

La demi-vie sérique de l'aztréonam est de 1,7 heure (1,5 à 2 heures) chez les sujets à fonction rénale normale, quelle que soit la dose ou la voie d'administration. Chez les sujets en bonne santé et sur base d'un poids de 70 kg, la clairance sérique est de 91 ml/min et la clairance rénale de 56 ml/min.

Après administration I.V. en 30 minutes de 500 mg, 1 g ou 2 g d'aztréonam, la concentration urinaire moyenne au cours des deux premières heures est respectivement de 1100, 3500 et 6600 mcg/ml.

Après administration I.M. de 500 mg ou de 1 g d'aztréonam, la concentration urinaire moyenne au cours des deux premières heures est respectivement de 500 et 1200 mcg/ml, dans l'intervalle de 6 à 8 heures de 180 et 470 mcg/ml et dans l'intervalle de 8 à 12 heures de 25 et 120 mcg/ml.

Après administration I.V. ou I.M. 60 ou 70 % de la dose est excrétée en 8 heures; l'excrétion est pratiquement totale après 12 heures. Environ 12 % d'une dose radio-active administrée par voie I.V. est retrouvée dans les selles.

L'aztréonam n'a pas provoqué de modifications de la fonction rénale chez les sujets en bonne santé. L'administration IV ou IM d'une dose de 500 mg ou de 1 g d'aztréonam toutes les 8 heures pendant 7 jours chez des sujets en bonne santé n'entraîne pas d'accumulation de l'aztréonam. La fonction rénale a été vérifiée en utilisant les tests classiques (créatinine sérique, clairance de créatinine, urée sanguine, analyse d'urine et excrétion urinaire totale de protéine) ainsi que des tests spéciaux (excrétion de la N-acétyl-B- glucosaminidase, alanine-aminopeptidase et de la B2- microglobuline).

Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, la demi-vie sérique de l'aztréonam est prolongée. L'aztréonam est éliminé du sérum par hémodialyse. L'aztréonam administré par voie intraveineuse atteint rapidement des concentrations thérapeutiques dans les liquides de dialyse péritonéale; réciproquement, l'aztréonam administré par voie intrapéritonéale dans le liquide de dialyse donne rapidement des taux sériques thérapeutiques.

La demi-vie sérique est seulement un peu prolongée chez les patients ayant une fonction hépatique perturbée. L'administration concomitante de probénécide réduit la sécrétion tubulaire de l'aztréonam. Il en résulte une légère augmentation de la concentration plasmatique et du temps d'élimination de l'aztréonam libre. Etant donné que le probénécide n'augmente pas de façon significative la rétention d'aztréonam, il n'est pas nécessaire d'augmenter les intervalles entre les administrations du produit.

Pharmacocinétique chez l'enfant

La pharmacocinétique de l'aztréonam chez l'enfant dépend de l'âge et du poids corporel. Les données obtenues après une dose unique pour divers sous-groupes de patients sont reprises dans le tableau ci-après.

Paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant

Age	Nombre de patients	Dose (mg/kg)	Durée de perfusion	Concentration sérique maximale (mcg/ml)	Demi-vie (heures)	Clairance sérique (ml/min/kg)
Nouveau-nés 1 sem. - 1 mois	5	30	3	83.7 (13.9)	2.4	1.68 (0.16)
Enfants >1 mois - 2 ans	6	30	3	115.5 (7.2)	1.7	1.87 (0.31)
Enfants > 2 ans – 12 ans	5	30	3	140.8 (45.8)	1.7	2.50 (0.15)
Enfants 11 –12 ans	4	30	30	108.8 (12.9)	1.6	1.81 (0.40)
Enfants* 10 - 18 ans	10	30	3	175.0 (10.9)	1.5	2.46 (0.22)
Enfants 3 – 12 ans	5	50	3	214.0 (34.7)	2.0	1.94 (0.24)
Enfants 2 –12 ans	5	50	30	186.0 (24.8)	1.2	2.51 (0.29)

* Patients avec mucoviscidose

Environ 3/4 de la dose administrée est excrétée inchangée dans les urines dans les 24 heures après l'administration.

Chez l'enfant, au cours des 24 heures qui suivent l'administration, environ 3/4 de la dose administrée d'aztréonam est excrétée inchangée dans l'urine et 1 à 4 % de la même dose est excrétée sous forme d'un produit d'hydrolyse de l'aztréonam (noyau bêta-lactamique ouvert).

Des études *in vitro* montrent que l'aztréonam, à des concentrations allant jusqu'à 660 mcg/ml, ne libère pas la bilirubine de sa liaison à l'albumine ni dans une solution bilirubine-albumine purifiée ni dans le sérum hyperbilirubinémique du nouveau-né.

Les données relatives à la sécurité et à l'efficacité chez le nouveau-né de moins de 1 semaine sont limitées ; l'utilisation chez ces patients doit être soigneusement évaluée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études chez le rat et le lapin n'ont pas révélé d'embryotoxicité ni de tératogénicité.

Des études de carcinogénicité n'ont pas été réalisées. Aucun potentiel mutagénique n'a été mis en évidence, pas plus que d'altération de la fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-arginine

6.2 Incompatibilités

L'aztréonam est incompatible avec :

- la nafcilline sodique
- la céphradine
- le métronidazole.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15 à 25°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.6.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Azactam 1 g est emballé dans un flacon de 15 mL en verre de type III, muni d'un bouchon gris en caoutchouc chlorobutyle, d'un système de fermeture en aluminium et d'une capsule amovible en plastique rouge.

Azactam 2 g est emballé dans un flacon de 15 mL en verre de type III, muni d'un bouchon gris en caoutchouc chlorobutyle, d'un système de fermeture en aluminium et d'une capsule amovible en plastique bleu.

Boîte contenant 1 flacon. Emballage clinique contenant 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant toute administration, il est recommandé d'inspecter les solutions parentérales pour vérifier qu'elles ne contiennent pas de particules.

Après addition du diluant, le flacon sera agité immédiatement et vigoureusement. La solution obtenue n'est pas destinée à un usage en multi-dose. Si le volume entier de la solution n'est pas utilisé en une fois, le reste sera jeté.

Suivant la concentration en aztréonam et le diluant utilisé, la solution d'aztréonam reconstituée sera incolore à faiblement jaune paille; la solution développera une légère coloration rose au repos.

Le pH des solutions, qui dépend du type et de la quantité de diluant utilisé, oscille entre 4,5 et 7,5.

L'aztréonam ne sera pas mélangé à d'autres produits ou à certains autres antibiotiques (voir la rubrique 6.2).

Chaque gramme d'Azactam reconstitué avec 3 ml de la solution appropriée procure un gramme d'aztréonam dans 1 volume total approximatif de 4 ml.

Solutions pour administration intramusculaire

L'aztréonam sera solubilisé dans au moins 3 ml de diluant par gramme d'aztréonam et ensuite administré en injection profonde dans un muscle important (par ex. quadrant supérieur et extérieur du gluteus maximus ou partie latérale de la cuisse). Etant donné que l'aztréonam est bien toléré, aucun anesthésique local n'est nécessaire (aucune étude de compatibilité n'a donc été effectuée).

Les diluants repris ci-après peuvent être utilisés pour l'injection intramusculaire : eau pour injection et solution de chlorure de sodium 0,9 %.

Les solutions obtenues doivent être utilisées endéans les 48 heures si elles sont conservées à température ambiante (15°C-30°C) ou endéans les 7 jours si elles sont conservées au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Solutions pour administration intraveineuse

Injection intraveineuse directe

La dose choisie sera mise en solution dans un volume de 6 à 10 ml d'eau pour injection ; la solution obtenue sera injectée directement et lentement dans une veine en 3 à 5 minutes.

Les solutions dont la concentration est supérieure à 2 % seront utilisées rapidement après leur préparation. Néanmoins, si elles sont préparées à partir d'eau pour injection ou de solution physiologique, elles seront utilisées endéans les 48 heures si elles sont conservées à température ordinaire ou endéans les 7 jours si elles sont maintenues au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Perfusion

Chaque gramme d'aztréonam contenu dans les flacons de 15 ml sera mis en solution dans au moins 3 ml d'eau pour injection. La solution obtenue sera diluée au moyen d'une solution pour perfusion adéquate. La concentration finale n'excèdera pas 2 % p/v (au moins 50 ml de solution par gramme d'aztréonam).

La solution sera perfusée en 20 à 60 minutes.

Les solutions suivantes peuvent être utilisées pour l'administration de l'aztréonam en perfusion:

- eau pour injection
- solution de chlorure de sodium 0,9 %
- solution de Ringer
- solution lactate-Ringer
- solution de glucose 5 % ou 10 %
- solution de mannitol 5 %
- solution de lactate sodique M/6.

Les solutions préparées pour la perfusion (50 à 100 ml par gramme d'aztréonam) doivent être utilisées endéans les 48 heures si elles sont conservées à température ambiante (15°C-30°C) ou endéans les 7 jours si elles sont conservées au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Attention :

Les solutions contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisées chez le nouveau-né. Lorsqu'on administre une perfusion intermittente d'aztréonam et d'un autre produit avec lequel il y a incompatibilité pharmaceutique (voir la rubrique 6.2), le matériel de perfusion commun doit être rincé avant et après l'administration d'aztréonam avec une solution appropriée et compatible avec les deux médicaments ; elles ne peuvent être administrées simultanément.

Toute perfusion d'aztréonam doit être effectuée en 30 à 60 minutes maximum. Lorsqu'un tube en Y est utilisé, une attention particulière doit être apportée dans le calcul du volume de solution d'aztréonam requise de façon à ce que la dose totale prévue soit administrée. Un système de contrôle peut être utilisé pour diluer la solution initiale d'aztréonam dans une solution compatible; dans ce cas, la dilution finale d'aztréonam ne peut excéder 2%.

Les solutions d'aztréonam pour perfusion IV à des concentrations n'excédant pas 2% p/v doivent être utilisées dans les 48 heures après la mise en solution, si elles sont conservées à température ambiante (15°C – 30°C) ou endéans les 7 jours, si elles sont conservées au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Administration concomitante d'autres antibiotiques :

Les solutions de perfusion d'aztréonam à des concentrations n'excédant pas 2% p/v préparées à l'aide de chlorure de sodium pour injection à 0,9% ou de dextrose pour injection à 5% auxquelles ont été ajoutés du phosphate de clindamycine, du sulfate de gentamicine, du sulfate de tobramycine ou de la céfazoline sodique aux concentrations usuelles sont stables pendant 48 heures à température ordinaire ou pendant 7 jours au frigo.

Les associations aztréonam - cloxacilline sodique et aztréonam - vancomycine chlorhydrate sont stables dans la solution pour dialyse péritonéale (Dianeal) à 4,25 % de glucose pendant 24 heures à température ambiante (15-25°C).

Les solutions de l'association aztréonam - ampicilline sodique dans du chlorure de sodium 0,9 % sont stables pendant 24 heures à température ambiante et pendant 48 heures à une température de 4°C ; la stabilité dans le glucose à 5 % est respectivement de 2 heures à température ambiante et de 8 heures à 4°C.

Les associations autres que celles décrites ci-dessus ou à des concentrations différentes ne sont pas recommandées, dans la mesure où des études de compatibilité ne sont pas disponibles.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Belgium SA
Chaussée de La Hulpe, 185
1170 BRUXELLES

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Azactam 1 g:

BE: BE132352

LU: 2009070451

- 0009880 : 1 flacon

Azactam 2 g:

BE: BE132334

LU: 2009070452

- 0009894 : 1 flacon

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- a. Date de première autorisation : 21.08.1985
- b. Date de dernier renouvellement : 29.06.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2024