

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azactam 1 g poeder voor oplossing voor injectie

Azactam 2 g poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azactam 1 g bevat 1 g aztreonam.

Azactam 2 g bevat 2 g aztreonam.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azactam is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubriek 5.1) veroorzaakt door gramnegatieve micro-organismen die gevoelig zijn voor aztreonam:

- gecompliceerde infecties van de urinewegen, met inbegrip van pyelonefritis
- infecties van de lagere luchtwegen (bronchitis, pneumonie, acute longontsteking bij patiënten die lijden aan mucoviscidose)
- infecties van de huid en de weke delen, met inbegrip van infecties geassocieerd met postoperatieve wonden, zweren of brandwonden.
- infecties van botten en gewrichten
- intra-abdominale infecties, met inbegrip van peritonitis
- bacteriëmie/septikemie
- meningitis, enkel indien veroorzaakt door *Haemophilus Influenzae* en *Neisseria meningitidis* (tweede keus behandeling)
- gynaecologische infecties, met inbegrip van bekkeninfecties, endometritis en pelvische cellulitis
- postoperatieve infecties
- gonorroe, urogenitale of anorectale ongecompliceerde infecties geassocieerd met stammen van *Neisseria gonorrhoeae* die al dan niet bèta-lactamase aanmaken.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

Azactam is geïndiceerd als aanvullende behandeling bij chirurgie in geval van infecties veroorzaakt door gevoelige micro-organismen, zoals abscessen, infecties na perforatie van de ingewanden, huidinfecties en infecties van de sereuze oppervlakken.

Bij ernstige infecties wordt een empirische behandeling met aztreonam en andere antibiotica met een grampositief of anaeroob spectrum. Na identificatie van de oorzakelijke kiem wordt de behandeling verdergezet met het meest geschikte antibioticum.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aztreonam kan worden geïnjecteerd via intraveneuze of intramusculaire weg na wedersamenstelling (voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6).

De dosering en de wijze van toediening dienen te worden bepaald in functie van de gevoeligheid van het oorzakelijk micro-organisme, de ernst van de infectie en de toestand van de patiënt.

Volwassenen

Ernst van de infectie	Dosis	Tijdsinterval tussen de innamen
Infecties van de urinewegen	0,5 of 1 g	8 of 12 uren
Matig ernstige systemische infecties	1 of 2 g	8 of 12 uren
Ernstige systemische infecties	2 g	6 of 8 uren
Infecties veroorzaakt door <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 g	6 of 8 uren

De maximaal aanbevolen dosis is 8 g per dag.

Een monodosis van 1 g aztreonam toegediend via intramusculaire weg is adequaat bij de behandeling van

- acute ongecompliceerde gonorrhoe
- acute ongecompliceerde cystitis

De intraveneuze toedieningsweg is aanbevolen voor patiënten die enkelvoudige doses moeten krijgen van meer dan 1 g of voor patiënten met bacteriële septicemie, gelocaliseerd parenchyma abces (bv. intra-abdominaal abces), peritonitis of andere ernstige systemische of levensbedreigende infecties. Wegens de ernstige aard van infecties met *Pseudomonas aeruginosa*, wordt bij systemische infecties die door dit organisme veroorzaakt zijn, ten minste bij initiatie van de therapie, toediening van 2 g om de zes of acht uur aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De maximaal toegelaten dosis voor volwassenen nooit overschrijden.

Kinderen van meer dan één week oud: 30 mg/kg om de 6 à 8 uur.

Kinderen van 2 jaar en ouder met ernstige infecties : 50 mg/kg om de 6 à 8 uur.

De veiligheid en werkzaamheid van Azactam bij kinderen van minder dan één week oud zijn nog niet vastgesteld.

Alle patiënten die lijden aan een infectie te wijten aan *Pseudomonas aeruginosa* moeten om de 6 à 8 uur een dosis van 50 mg/kg toegediend krijgen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aztreonam wordt vooral via de nieren uitgescheiden. Indien de kreatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min. ligt, is het aanbevolen om, na een initiële dosis van 1 tot 2 gram, de hoeveelheden toe te dienen gelijk aan de helft van de gebruikelijke dosis op vaste tijdsintervallen van 6, 8 of 12 uur.

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (kreatinineklaring minder dan 10 ml/min/1,73 m²) of bij patiënten die hemodialyse ondergaan, bedraagt de gebruikelijke aanvangsdosis 0,5 g, 1 g of 2 g. De onderhoudsdosis is gelijk aan één vierde van de initiële dosis toegediend op vaste tijdsintervallen 6, 8 of 12 uur. Voor ernstige of levensbedreigende infecties dient, in aanvulling op de onderhoudsdoses, na elke hemodialyse-sessie een achtste van de initiële dosis te worden toegediend.

Langere peridodes van seruminspuiting kunnen optreden bij patiënten met een voorbijgaande of persistente nierinsufficiëntie.

Daaruit volgt dat na een gebruikelijke initiële dosis, de dosering van aztreonam dient te worden verminderd met de helft bij patiënten waarvan de kreatinineklaring wordt geëvalueerd tussen 10 en 30 ml/min/1,73m².

Bij ernstige infecties moet, bovenop de laatste onderhoudsdosis, één achtste van de initiële dosis worden toegediend na elke hemodialyse.

Leverinsufficiëntie

Een dosisverlaging van 20-25% wordt aanbevolen bij langdurige behandeling van patiënten met chronische leveraandoeningen met cirrose, in het bijzonder in geval van alcoholische cirrose en wanneer de nierfunctie ook verminderd is.

Dosering bij bejaarde patiënten

De nierfunctie speelt een belangrijke rol in de dosering bij bejaarde personen; deze patiënten kunnen een verminderde nierfunctie vertonen. Het is mogelijk dat het serumkreatinine geen betrouwbare grond is voor de bepaling van de nierfunctie.

Net als voor antibiotica uitgescheiden langs de nieren, geeft dit dan ook aanleiding tot een berekening van de kreatinineklaring. Bejaarde personen vertonen over het algemeen een kreatinineklaring van meer dan 30 ml/min. In dergelijk geval wordt een normale dosis toegediend. Indien dit niet het geval is, wordt de dosering aangepast. (zie rubriek "Patiënten met een nierinsufficiëntie").

Wijze van toediening

Azactam kan worden toegediend via intraveneuze toediening of via diepe intramusculaire toediening.

Intraveneuze toediening:(I.V): intraveneuze toediening wordt aanbevolen:

- bij patiënten waarbij een monodosis vereist is van meer dan 1g
- bij gevallen van bacteriële septikemie
- bij abscessen in het parenchym (bijv. intra-abdominale abscessen)
- bij peritonitis
- bij ernstige of levensbedreigende systemische infecties

Via intraveneuze weg kan aztreonam worden toegediend hetzij via directe injectie, hetzij via een continu of intermitterend infuus.

Bij **directe** intraveneuze injectie wordt de gekozen dosis opgelost in een volume van 6 tot 10 ml water ter injectie. De aldus verkregen oplossing dient rechtstreeks en langzaam te worden geïnjecteerd in een ader binnen de 3 tot 5 minuten.

Bij injectie via een **infuus** dient elke gram aztreonam omvat in de flessen van 15 ml opgelost te worden in ten minste 3 ml water ter injectie. De verkregen oplossing dient verdund te worden door middel van een aangepaste infuusoplossing; de uiteindelijke concentratie zal niet hoger zijn dan 2 % p/v (ten minste 50 ml oplossing per gram aztreonam). De oplossing moet worden geïnfuseerd binnen 20 tot 60 minuten.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Intramusculaire toediening (I.M.): Azactam wordt opgelost in minstens 3 ml verdunningsmiddel per gram aztreonam en vervolgens toegediend via diepe injecties in een belangrijke spier (bijv. het bovenste en buitenste kwadrant van de glutus maximus of het laterale deel van de dij). Gezien de goede tolerantie van aztreonam is er geen lokale verdoving vereist.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Azactam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor aztreonam of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Allergische reacties

Alvorens een behandeling met aztreonam te starten, moet worden nagegaan of er in het verleden geen overgevoeligheid optrad voor aztreonam, cefalosporines, penicillines en andere geneesmiddelen. De

heden beschikbare klinische studies tonen aan dat patiënten met een bewezen allergie voor penicilline niet overgevoelig reageren op injecties van aztreonam. Niettemin, en in afwachting van verdere gegevens, worden patiënten die ernstige overgevoeligheid vertoonden (anafylactische reacties of netelroos) voor penicilline of voor cefalosporines enkel met aztreonam behandeld na afweging van de mogelijke voor- en nadelen.

Antibiotica moeten altijd met de grootste voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die een vorm van allergie vertoonden, en zeker wanneer het gaat om een allergie voor geneesmiddelen.

In geval van allergische reacties op aztreonam, zal de behandeling worden stopgezet en zal de patiënt een aangepaste behandeling krijgen met epinefrine, corticosteroiden en/of antihistaminica.

Nier-/leverstoornis

Informatie omtrent de behandeling met aztreonam van patiënten met een verstoorde leverfunctie is beperkt. Het is aanbevolen om tijdens de behandeling de leverfunctie en de nierfunctie van deze patiënten op adequate wijze op te volgen (zie ook rubriek 4.2 betreffende de dosisverlaging).

Bèta-lactamen, waaronder aztreonam, brengen een risico op encefalopathie (verwarring, bewustzijnsstoornissen, epilepsie of abnormale bewegingen) en, vooral, in gevallen van overdosering of nierfalen.

Met *Clostridium difficile* geassocieerde diarree

Diarree geassocieerd met *Clostridium difficile* (DACD) werd vastgesteld voor bijna alle antibacteriële agentia, waaronder aztreonam. De ernst ervan varieert van een eenvoudige diarree tot een colitis die aanleiding kan geven tot het overlijden van de patiënt. DACD moet in acht worden genomen bij alle patiënten met diarree die optreedt na inname van een antibioticum. Een gedetailleerde historiek van de medische antecedenten is vereist, aangezien DACD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële agentia kan optreden. Indien de aanwezigheid van DACD verondersteld is of vastgesteld werd, kan het nodig blijken om de toediening van de antibiotica onmiddellijk stop te zetten, met uitzondering van antibiotica tegen *Clostridium difficile*. Geneesmiddelen die de intestinale peristaltiek afremmen, mogen niet worden gegeven.

Een gecombineerde behandeling van andere antibiotica met aztreonam is aangewezen als aanvankelijke therapeutische behandeling bij zwaar zieke patiënten die risico lopen op een infectie te wijten aan pathogene kiemen die ongevoelig zijn voor aztreonam.

Een behandeling met aztreonam kan een proliferatie van ongevoelige kiemen teweegbrengen.

Bij patiënten met een veranderde nierfunctie dient de dosis te worden aangepast (zie rubriek 4.2)

Ernstige bloedziekten/huidaandoeningen

Ernstige bloedziekten (incl. pancytopenie) en huidaandoeningen (incl. toxische epidermale necrolyse) werden gemeld met aztreonam. Bij ernstige veranderingen in het bloedbeeld of van de huid wordt aanbevolen aztreonam stop te zetten.

Convulsies

Convulsies werden zelden gemeld tijdens de behandeling met bèta-lactamen, inclusief aztreonam (zie rubriek 4.8).

Verlenging van de protrombinetijd / verhoogde activiteit van orale antistollingsmiddelen

Verlenging van de protrombinetijd werd gemeld bij patiënten die aztreonam kregen. Bovendien werd in talrijke gevallen een verhoogde activiteit van orale antistollingsmiddelen waargenomen bij patiënten die antibiotica kregen, inclusief bèta-lactamen. Ernstige infectie of ontsteking, en de leeftijd en algemene toestand van de patiënt, blijken risicofactoren te zijn. Wanneer gelijktijdig antistollingsmiddelen worden voorgeschreven, moet voor geschikte bewaking worden gezorgd. Aanpassing van de dosis orale antistollingsmiddelen kan nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te bereiken (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Gelijktijdig gebruik met aminoglycosiden

Wanneer een aminoglycoside gelijktijdig met aztreonam wordt gebruikt, vooral bij gebruik van hoge doses van de aminoglycoside of bij langdurige behandeling, moet de nierfunctie worden bewaakt wegens de mogelijke nefrotoxiciteit en ototoxiciteit van aminoglycoside antibiotica.

Overgroei van niet-vatbare organismen

Gebruik van antibiotica kan de overgroei van niet-vatbare organismen stimuleren, inclusief gram-positieve organismen en schimmels. Bij het eventueel optreden van een superinfectie tijdens de behandeling, dienen de geschikte maatregelen te worden getroffen.

Pediatrisch gebruik

Gegevens met betrekking tot het gebruik van aztreonam bij pasgeborenen van minder dan één week oud zijn beperkt. Gebruik bij deze kinderen moet zorgvuldig worden geëvalueerd. (zie rubriek 4.2 Dosering).

Azactam bevat arginine

Studies bij kinderen met ondergewicht bij de geboorte toonden aan dat de arginine in de formulering een verhoging van de concentratie van arginine, insuline en indirecte bilirubine in het serum kan teweegbrengen. De gevolgen daarvan werden nog niet vastgesteld.

Interferentie met serologische tests

Tijdens de behandeling met aztreonam kan een direct of indirecte Coombs test een positief resultaat opleveren.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Bijkomende toediening van probenecide of furosemide in combinatie met aztreonam leidt tot een niet-significante toename vanuit klinisch oogpunt van de concentraties van aztreonam in het bloed.
- Farmacokinetische studies uitgevoerd na injectie van een dosis hebben geen significante interactie aangetoond tussen aztreonam en gentamicine, natriumnacilline, ceradine, clindamycine en metronidazole.
- Geen enkele reactie van het type disulfiram werd aangetoond na inname van alcohol.
- Door de inductie van bèta-lactamasen, blijken bepaalde antibiotica (bv. cefoxitine, imipenem) met heel wat bèta-lactamen, inclusief aztreonam, een antagonisme te veroorzaken voor bepaalde gram-negatieve aëroben, zoals de *Enterobacter* stam en de *Pseudomonas* stam.
- Bij gelijktijdig voorschrijven van antistollingsmiddelen dient voor een geschikte bewaking te worden gezorgd. Dosisaanpassingen van antistollingsmiddelen kunnen nodig zijn om het gewenste antistollingsniveau te bereiken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Aztreonam doordringt de placentabarrière en komt terecht in de foetale bloedstroom. Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies met zwangere vrouwen voorhanden. Studies met drachtige ratten en konijnen, met dagelijkse doses van respectievelijk 15 en 5 maal de maximum aanbevolen dosis voor de mens, hebben geen gegevens van embryo- of fetotoxiciteit of teratogeniciteit aan het licht gebracht. Daar studies met dieren niet altijd de respons bij de mens kunnen voorspellen, mag aztreonam niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding:

Aztreonam uitgescheiden in de moedermelk vertegenwoordigt minder dan 1% van de serumconcentratie bij de moeder. Onderbreking van de borstvoeding tijdens een behandeling dient in overweging te worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit medicijn kan een belangrijk invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, vooral vanwege het mogelijke optreden van encefalopathie (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

4.8 Bijwerkingen

In de loop van de klinische studies werden weinig bijwerkingen vastgesteld. Minder dan 2% van de patiënten dienden hun behandeling stop te zetten. De secundaire effecten die een zeker of onzeker verband vertoonden met de behandeling worden hierna opgesomd:

De onderstaande lijst van bijwerkingen is opgesteld volgens systeem-orgaanklasse, MedDRA voorkeursterm, en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

BIJWERKINGEN MEEGEDEELD IN DE LOOP VAN KLINISCHE STUDIES OF TIJDENS DE POSTMARKETING ERVARING

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Zelden	Vaginitis, candidose
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zelden	Pancytopeniea, trombocytopenie, trombocytose, leucocytose, neutropenie, anemien, eosinofilie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	Anafylactische reactie
<i>Psychische stoornissen</i>	Zelden	Staat van verwardheid, slapeloosheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Zelden	Convulsie, paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn
	Niet bekend	Encefalopathie * (waaronder verwarring, bewustzijnsstoornissen, convulsies of abnormale bewegingen)
<i>Oogaandoeningen</i>	Zelden	Diplopie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Zelden	Oorsuizingen, duizeligheid
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	Hypotensie, bloedingen
	Niet bekend	Flebitis, tromboflebitis, opvliegers
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Zelden	Dyspnee, wheezing, niezen, verstopte neus.
	Niet bekend	Bronchospasmen
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zelden	Diarree te wijten aan <i>Clostridium difficile</i> , met inbegrip van pseudomembraneuze colitisa, gastro-intestinale bloedingen, halitose (slechte adem)
	Niet bekend	Buikpijn, mondzweren, misselijkheid, braken, diarree, smaakveranderingen.
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zelden	Hepatitis, geelzucht

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>onderhuidaandoeningen</i>		Toxische epidermale necrolysea, angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, hyperhidrose, petechiën, purpura, urticaria, huiduitslag, pruritus.
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zelden	Myalgie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Zelden	Gevoeligheid van de borsten
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zelden	Malaise, pijn op de borst, koorts, asthenie
	Niet bekend	Pijn ter hoogte van de plaats van de injectie
<i>Onderzoeken</i>	Zelden	Veranderingen in het ECG, verhoogde transaminasen*, verhoogde fosfatase in het bloed, toename van de protrombinetijd en van de partiële tromboplastinetijd, positieve Coombs-testa.
	Soms	Verhoogde creatinine in het bloed

* Bèta-lactamen brengen een risico op encefalopathie (verwarring, bewustzijnsstoornissen, epilepsie of abnormale bewegingen) en, vooral, in gevallen van overdosering of nierfalen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Aztreonam kan worden uitgescheiden via bloeddialyse, buikvliesdialyse en continue arterioveneuze bloedfiltratie.

Bèta-lactamen, waaronder aztreonam, brengen een risico op encefalopathie (verwarring, bewustzijnsstoornissen, epilepsie of abnormale bewegingen) en, vooral, in gevallen van overdosering of nierfalen.

Procedure in noodgevallen

In geval van een overdosis, bescherm de luchtwegen en zorg voor een goede ventilatie en perfusie. Volg de patiënt nauwlettend op en houd de vitale functies, bloedgasen en elektrolyten binnen aanvaardbare grenzen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ANTIBIOTICA, ATC-code: J01D F01

Aztreonam is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse van antibiotica, de monobactamen. Aztreonam is een monocyclisch bèta-lactaam antibioticum verkregen door synthese.

Het bezit bactericide eigenschappen op het merendeel van de aerobe pathogene gramnegatieve kiemen, (penicilline en cefalosporines, bijvoorbeeld). De monobactamen, die oorspronkelijk door een bacterie werden aangemaakt, nl. *Chromobacterium violaceum*, hebben een nieuwe structuur met enkelvoudige kern.

Aztreonam bevat een sulfonzuursubstituent op positie 1 van de bèta-lactam kern, waardoor deze kern wordt geactiveerd. Het bevat tevens een laterale keten van aminothiazolyloxime op positie 3 en een methylgroep op positie 4, waardoor aan de bèta-lactamases een specifiek antibacterieel spectrum en een stabiliteit wordt verleend.

De chemische formule van aztreonam is een zuur: (Z)-2-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-[(2S,3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidiny]carbonyl]methylene]amino]oxy]-2-methyl-propionic.

Microbiologie

Aztreonam is werkzaam tegen de meeste aerobe pathogene gramnegatieve kiemen (met inbegrip van *Pseudomonas aeruginosa*).

In vitro bezit aztreonam een bactericide werking bij concentraties die in het algemeen gelijk of in geringe mate hoger zijn dan de minimale inhiberende concentraties. Aztreonam behoudt zijn bacteriologische werking binnen een breed pH gamma, en tevens in aanwezigheid van menselijk serum en in een anaerobe omgeving.

De bactericide werking van aztreonam vloeit voort uit de inhibitie van de synthese van de celwand van de bacterie te wijten aan de sterke affiniteit van het antibioticum voor proteïnen die drager zijn van penicilline. Aztreonam is zeer resistent tegen hydrolyse door de bèta-lactamases aangemaakt door Gramnegatieve en Grampositieve pathogene kiemen.

In tegenstelling tot de meerderheid van de bèta-lactamines, induceert aztreonam geen bèta-lactamase activiteit.

Beperkingen

De volgende minimaal remmende concentraties werden voor de gevoelige en resistente kiemen bepaald:

Breakpoints EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Kiemen	Gevoelig	Resistent
<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

Prevalentie van de verworven resistentie

De prevalentie van de verworven resistentie van individuele soorten kan zowel lokaal als doorheen de tijd variëren. Vooral voor de behandeling van ernstige infecties is dus lokale informatie over de resistentie-informatie vereist. Als de doeltreffendheid van aztreonam beperkt is omwille van de lokale resistentie, kan beter het medisch advies van een specialist gevraagd worden. Met name in geval van ernstige infecties of gefaalde behandelingen moet een microbiologische diagnose met controle van het middel en de gevoeligheid ervan voor aztreonam uitgevoerd worden.

Bepaalde stammen van *Pasteurella multocida* zijn gevoelig.

Grampositieve en anaerobe micro-organismen zijn niet gevoelig voor aztreonam.

Aztreonam en aminoglycosiden hebben een synergetische werking op een groot aantal stammen van Enterobacter en op het merendeel van de stammen van *P. aeruginosa*.

Een antagonisme *in vitro* werd vastgesteld tussen aztreonam en bepaalde antibiotica, zoals bijvoorbeeld imipenem en cefoxitine, in hun werkzaamheid tegen bepaalde aerobe Gramnegatieve bacteriën, zoals Enterobacter en Pseudomonas.

Veranderingen op het vlak van resistentie tegen colonisatie kunnen een proliferatie toelaten van mogelijke pathogenen zoals Candida en Clostridium. In tegenstelling tot wat men heeft vastgesteld bij antibiotica met een breed spectrum, heeft aztreonam geen inwerking op de normale anaerobe intestinale flora.

Evaluatie van de gevoeligheid van de kiemen

De schijfmethode gestoeld op de richtlijnen beschreven in de NCCLS (Methode van Kirby-Bauer, goedgekeurde Mueller-Hinton omgeving) impliceert een meting van de zonale diameters voor een precieze inschatting van de gevoeligheid van de kiem. Deze methode maakt gebruik van schijven met 30 mcg aztreonam en kan worden geïnterpreteerd door middel van de hiernavolgende criteria:

	Zonale diameter
Gevoelige stam	Groter of gelijk aan 22 mm
Matig gevoelige stam	16 - 22 mm
Resistente stam	Kleiner of gelijk aan 15 mm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Een 30 minuten durend I.V. infuus met oplossingen bevattende 500 mg, 1 g en 2 g aztreonam levert onmiddellijk na toediening concentraties in het serum op van respectievelijk 54, 90 en 204 mcg/ml.

Intraveneuze injecties van identieke dosissen verricht in 3 minuten leveren onmiddellijk na injectie concentraties in het serum op van respectievelijk 58, 125 en 242 mcg/ml.

De concentraties in het serum van aztreonam acht uur na toediening per infuus gedurende 30 minuten of na injectie binnen de 3 minuten bedroegen nog 1, 3 en 6 mcg/ml respectievelijk.

Na I.M. toediening van 0,5 of 1 g aztreonam, bekomt men een maximale concentratie in het serum van 22 en 47 mcg/ml respectievelijk, na ongeveer 1 uur.

Ongeacht de wijze van toediening (I.M. of I.V.) van eenzelfde dosis van aztreonam, is de concentratie in het serum één uur na injectie van dezelfde orde van grootte en is de latere evolutie van het gehalte in het serum vergelijkbaar.

Per bot wordt minder dan 1% van de toegediende dosis opgenomen.

Evolutie van de concentraties in het serum (mcg/ml) na toediening van een dosis aztreonam bij een gezond persoon

Tijd verstreken na toediening	Dosis en wijze van toediening					
	0,5 g		1 g		2 g	Traag infuus (30min) 2 g IV
	IV	IM	IV	IM	IV	
5 min.	58	4,8	125	8,6	242	204
1 u	23	22	49	46	91	75
4 u	6,7	8,9	13,2	18,4	26	25,5
6 u	2,9	3,8	6,0	8,2	13	
8 u	1,3	1,7	2,7	3,5	6,0	5,8
12 u	0,3	0,3	0,5	0,6	1,2	1,4

Distributie

Intraveneuze of intramusculaire toediening van een dosis van 500 mg of 1 g aztreonam om de 8 uur gedurende 7 dagen aan personen in een goede gezondheid levert geen merkbare accumulatie op van aztreonam, noch enige veranderingen op farmacokinetisch vlak ; de eiwitbinding benaderde 56% en was onafhankelijk van de dosis.

Het schijnbare distributievolume bij continue toediening bedraagt gemiddeld 12,6 liter (op basis van een lichaamsgewicht van 70 kg).

Aztreonam bereikt meetbare concentraties in lichaamsvloeistoffen en weefsels, zoals hierna weergegeven:

Vloeistoffen of weefsels	Dosis (g)	Wijze van toediening	Aantal uren na injectie	Aantal patiënten	Gemiddelde concentratie (mcg/ml of mcg/g)
<u>Vloeistoffen</u>					
gal	1	IV	2	10	39
vesiculaire vloeistof	1	IV	1	6	20
secretie in de bronchiën	2	IV	4	7	5
cerebrospinale vloeistof (meningitis bij volwassenen)	2	IV	0,9 - 4,3	16	3
(meningitis bij kinderen)	30 of 50mg/kg	IV	1,2 - 3,5	6	4
pericardiale vloeistof	2	IV	1	6	33
pleurale vloeistof	2	IV	1,1 - 3,0	3	51
synoviale vloeistof	2	IV	0,8 - 1,9	11	83
<u>Weefsels</u>					
Wormvormig aanhangsel	2	IV	0,9 - 1,6	12	22
endometrium	2	IV	0,7 - 1,9	4	9
fallopische buis	2	IV	0,7 - 1,9	8	12
vet	2	IV	1,3 - 2,0	10	5
	2	IV	1,0 - 2,1	15	16

dijbeen	2	IV	0,8 – 1,3	4	23
galblaas	2	IV	2,4 – 5,6	5	67
nier	2	IV	0,8 – 1,9	9	12
dunne darm	2	IV	0,9 – 2,0	6	47
lever	2	IV	1,2 – 2,1	6	22
long	2	IV	0,7 – 1,9	9	11
myometrium	2	IV	0,7 – 1,9	7	13
eierstok	1	IV	0,8 – 3,0	8	8
prostaat	2	IV	0,3 – 0,7	6	16
skeletspier	2	IV	0,0 – 1,0	8	25
huid	2	IV	1	6	6
borstbeen					

De concentratie van aztreonam in het speeksel een half uur na toediening van een intraveneuze dosis van 1 g bedroeg 0,2 mcg/ml; in de moedermelk was de concentratie 0,2 mcg/ml 4 uur na injectie van 1 g intraveneus en 0,3 mcg/ml 6 uur na injectie van 1 g intramusculair; in het vruchtwater bedroeg de concentratie 2 mcg/ml 6 uur na een dosis van 1 g intraveneus. De concentraties van aztreonam in de peritoneale vloeistof verkregen na één tot zes uur na meervoudige injecties van 2 g intraveneus reikten van 12 tot 90 mcg/ml bij de meeste onderzochte patiënten.

Biotransformatie

Op de laatste dag van een continue toediening en na I.M. injectie van 1 g aztreonam, wordt ongeveer 6 % van de dosis uitgescheiden in de urine binnen de 8 uur, onder de vorm van een microbiologisch inactief metaboliet.

Eliminatie

Aztreonam wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren en 60 tot 70% van de toegediende dosis wordt in werkzame vorm aangetroffen in de urine.

De halfwaardetijd in het serum van aztreonam is 1,7 uur (1,5 tot 2 uur) bij personen met een normale nierfunctie, ongeacht de dosis of wijze van toediening. Bij personen in goede gezondheid en op basis van een gewicht van 70 kg, is de serumklaring gelijk aan 91 ml/min en bedraagt de nierklaring 56 ml/min.

Na een 30 minuten durende I.V. toediening van 500 mg, 1 g of 2 g aztreonam, bedraagt de gemiddelde concentratie in de urine in de loop van de eerste twee uren 1100, 3500 en 6600 mcg/ml respectievelijk. Na I.M. toediening van 500 mg of 1 g aztreonam, bedraagt de gemiddelde concentratie in de urine in de loop van de eerste twee uren 500 en 1200 mcg/ml respectievelijk; bij een interval van 6 tot 8 uur wordt dit 180 en 470 mcg/ml, en bij een interval van 8 to 12 uur 25 en 120 mcg/ml.

Na I.V. of I.M. toediening, wordt 60 of 70 % van de dosis uitgescheiden binnen de 8 uur. De uitscheiding is zo goed als volledig na 12 uur. Ongeveer 12% van een radioactieve I.V. dosis werd teruggevonden in de stoelgang.

Aztreonam veroorzaakte geen veranderingen in de nierfunctie van testpersonen in goede gezondheid. IV of IM toediening van een dosis van 500 mg of de 1 g aztreonam om de 8 uur gedurende 7 dagen bij personen in goede gezondheid gaf geen aanleiding tot accumulatie van aztreonam. De nierfunctie werd geverifieerd met behulp van klassieke tests (serumkreatinine, kreatinineklaring, bloedureum, urineanalyse en totale urinaire uitscheiding van eiwitten) alsmede met behulp van speciale testen (uitscheiding van N-acetyl-B- glucosaminidase, alanine-aminopeptidase en van B2- microglobuline). Bij patiënten met een gewijzigde nierfunctie wordt de halfwaardetijd van aztreonam in het serum verlengd. Aztreonam wordt uit het serum verwijderd door middel van bloeddiafyse. Aztreonam toegediend via intraveneuze weg levert snel therapeutische concentraties op in vloeistoffen voor peritoneale dialyse; op dezelfde wijze bereikt aztreonam toegediend via intraperitoneale weg in de dialysevloeistof snel therapeutische concentraties in het serum.

De halfwaardetijd is enigszins langer bij patiënten met een verstoorde leverfunctie. Aanvullende toediening van probenecide verlaagt de tubulaire uitscheiding van aztreonam. Dit resulteert in een lichte toename van de concentratie in het plasma en van de tijd die nodig is om de vrije aztreonam te

eliminieren. Aangezien probenecide de retentie van aztreonam niet op significante wijze doet toenemen, is het niet vereist om de intervallen tussen de toedieningen van het product te verhogen.

Farmacokinetica bij kinderen

De farmacokinetische eigenschappen van aztreonam bij kinderen zijn afhankelijk van de leeftijd en van het lichaamsgewicht. De gegevens verkregen na toediening van een monodosis bij diverse subgroepen van patiënten worden weergegeven in onderstaande tabel.

Farmacokinetische parameters bij kinderen

Leeftijd	Aantal patiënten	Dosis (mg/kg)	Duur van infusie	Maximale concentratie in het serum (mcg/ml)	Halfwaarde -tijd (uren)	Serum klaring (ml/min/kg)
Pasgeborenen 1 week - 1 maand	5	30	3	83.7 (13,9)	2.4	1.68 (0,16)
Kind >1 maand - 2 jaar	6	30	3	115.5 (7,2)	1.7	1.87 (0,31)
Kind > 2 jaar – 12 jaar	5	30	3	140.8 (45,8)	1.7	2.50 (0,15)
Kind 11 –12 jaar	4	30	30	108.8 (12,9)	1.6	1.81 (0,40)
Kind* 10 - 18 jaar	10	30	3	175.0 (10,9)	1.5	2.46 (0,22)
Kind 3 – 12 jaar	5	50	3	214.0 (34,7)	2.0	1.94 (0,24)
Kind 2 –12 jaar	5	50	30	186.0 (24,8)	1.2	2.51 (0,29)

* Patiënten met mucoviscidose

Ongeveer 3/4 van de toegediende dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine binnen de 24 uur na toediening.

Bij kinderen wordt, in de 24 uur volgend op de toediening, ongeveer 3/4 van de toegediende dosis in de urine uitgescheiden, en wordt 1 tot 4u van dezelfde dosis uitgescheiden onder de vorm van een gehydrolyseerd product van aztreonam (bèta-lactam kern open).

Studies *in vitro* tonen aan dat aztreonam, bij concentraties tot 660 mcg/ml, de bilirubine niet losmaakt van de albumine, noch in een gezuiverde bilirubine-albumine oplossing, noch in het hyperbilirubinemisch serum van de pasgeborene.

Gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij pasgeborenen van minder dan één week oud zijn beperkt; gebruik bij dergelijke patiënten dient dan ook zorgvuldig te worden overwogen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies op ratten en konijnen brachten geen embryotoxiciteit noch teratogeniciteit aan het licht.

Studies rond carcinogeniciteit werden tot op heden niet gerealiseerd. Er werd geen enkel potentieel mutageen aangetoond, niet meer dan een verminderde vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aztreonam is onverenigbaar met:

- nafcilline-natrium
- cefradine
- metronidazol.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren op kamertemperatuur (15 à 25°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Azactam 1 g is verpakt in een 15 ml type III glazen injectieflacon, met een grijze chloorbutylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een rode plastic flip-off dop.

Azactam 2 g is verpakt in een 15 ml type III glazen injectieflacon, met een grijze chloorbutylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een blauwe plastic flip-off dop.

Doos met 1 injectieflacon. Klinische verpakking met 25 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alvorens toe te dienen, is het aangeraden alle parenterale oplossingen te inspecteren teneinde te verifiëren dat er geen deeltjes in aanwezig zijn.

Na toevoeging van het oplosmiddel dient de fles onmiddellijk en krachtig geschud te worden. De verkregen oplossing is niet bestemd voor meerdere dosissen. Indien het gehele volume van de oplossing niet in één keer werd gebruikt, wordt het ongebruikte deel weggeworpen.

Naargelang van de concentratie van aztreonam en de gebruikte verdunner, zal de wedersamengestelde oplossing een kleurloze tot licht strogele kleur vertonen; in rusttoestand zal de oplossing een lichtroze kleur ontwikkelen.

De pH van de oplossingen, die afhangt van het type en de hoeveelheid van het gebruikte oplosmiddel, varieert tussen 4,5 en 7,5.

Aztreonam mag niet worden gemengd met andere producten of met bepaalde andere antibiotica (zie rubriek 6.2).

Elke gram van azactam wedersamengesteld met 3 ml geschikte oplossing levert één gram aztreonam op in 1 totaal volume van 4 ml.

Oplossingen voor intramusculaire toediening

Aztreonam wordt opgelost in minstens 3 ml verdunningsmiddel per gram aztreonam en vervolgens toegediend via diepe injecties in een belangrijke spier (bijv. het bovenste en buitenste kwadrant van de gluteus maximus of het laterale deel van de dij). Gezien de goede tolerantie van aztreonam is er geen lokale verdoving vereist (dit houdt ook in dat er geen compatibiliteitsstudies werden verricht).

De volgende verdunningsmiddelen kunnen gebruikt worden voor intramusculaire injectie: water voor injectie en een 0,9% natriumchloride-oplossing.

De verkregen oplossingen dienen te worden gebruikt binnen de 48 uur indien bewaard op kamertemperatuur (15°C -30°C) of binnen de 7 dagen indien gekoeld bewaard (tussen 2°C en 8°C).

Oplossingen voor intraveneuze toediening

Directe intraveneuze injectie

De gekozen dosis dient te worden opgelost in een volume van 6 tot 10 ml water voor injectie; de verkregen oplossing dient rechtstreeks en langzaam te worden geïnjecteerd in een ader binnen 3 tot 5 minuten.

Oplossingen met een concentratie hoger dan 2% dienen na bereiding zo snel mogelijk te worden gebruikt. Niettemin, indien zij werden bereid op basis van water voor injectie of een fysiologische oplossing, kunnen zij worden gebruikt binnen de 48 uur indien bewaard op normale temperatuur of binnen de 7 dagen indien gekoeld bewaard (tussen 2°C en 8°C).

Infusie

Elke gram van aztreonam omvat in de flessen van 15 ml dient opgelost te worden in ten minste 3 ml water ter injectie. De verkregen oplossing dient verdund te worden door middel van een aangepaste infuusoplossing; de uiteindelijke concentratie zal niet hoger zijn dan 2 % p/v (ten minste 50 ml oplossing per gram aztreonam).

De oplossing wordt per infuus toegediend binnen de 20 à 60 minuten.

De volgende oplossingen kunnen worden gebruikt voor de toediening per infuus van aztreonam:

- water voor injectie
- natriumchlorideoplossing 0,9 %
- Ringer-oplossing
- Lactaat-Ringer-oplossing
- Glucoseoplossing 5 % of 10 %
- Mannitol-oplossing 5 %
- Natriumlactaat-oplossing M/6.

De bereide infuusoplossingen (50 à 100 ml per gram aztreonam) moeten worden gebruikt binnen de 48 uur indien bewaard op kamertemperatuur (15°C-30°C) of binnen de 7 dagen indien gekoeld bewaard tussen (tussen 2°C- en 8°C).

Opgelet :

Oplossingen die benzylalcohol bevatten mogen niet worden aangewend bij pasgeborenen. Wanneer men een intermitterend infuus toedient van aztreonam en een ander product waarmee er een farmaceutische onverenigbaarheid bestaat (zie rubriek 6.2.), dient het gemeenschappelijk infuusmateriaal gespoeld te worden voor en na toediening van aztreonam met een geschikte oplossing die compatibel is met de beide medicaties; deze laatste kunnen niet tegelijkertijd worden toegediend.

Elke infusie van aztreonam dient te geschieden binnen 30 tot ten hoogste 60 minuten. Wanneer een Y-vormige buis wordt gebruikt, dient er specifiek te worden gelet op de berekening van het volume van de vereiste aztreonam-oplossing teneinde te verzekeren dat de totale dosis wordt toegediend. Een controlesysteem kan worden gebruikt om de initiële oplossing te verdunnen in een compatibele oplossing ; in dergelijk geval mag de uiteindelijke concentratie van aztreonam niet groter zijn dan 2%.

De aztreonam-oplossingen voor IV-infusies met concentraties niet hoger dan 2% p/v dienen binnen de 48 uur na het bereiden van de oplossing te worden gebruikt, indien bewaard bij kamertemperatuur (15°C – 30°C) of binnen 7 dagen, indien gekoeld bewaard (tussen 2°C en 8°C).

Bijkomende toediening van andere antibiotica :

De infuusoplossingen voor aztreonam met een concentratie die niet hoger is dan 2% p/v en bereid op basis van natriumchloride voor injectie bij 0,9% of op basis van dextrose voor injectie à 5% waaraan clindamycinefosfaat, gentamicinesulfaat, tobramycinesulfaat of natriumcefazoline werd toegevoegd volgens de gangbare concentraties, blijven stabiel gedurende 48 uur bij normale temperatuur of gedurende 7 dagen in de koeling.

De combinaties aztreonam - natriumcloxacilline en aztreonam - vancomycine hydrochloride zijn stabiel in een oplossing voor een buikvliesdialyse (Dianeal) met 4,25% glucoseoplossing gedurende 24 uur op kamertemperatuur (15-25°C).

De oplossingen van de combinatie aztreonam – natriumampicilline in 0,9% natriumchloride zijn stabiel gedurende 24 uur op kamertemperatuur en gedurende 48 uur bij een temperatuur van 4°C; de stabiliteit binnen de 5% glucoseoplossing bedraagt respectievelijk 2 uur bij kamertemperatuur en 8 uur bij een temperatuur van 4°C.

Andere combinaties dan hierboven omschreven of afwijkende concentraties worden niet aanbevolen, in zoverre dat er tot op heden nog geen compatibiliteitsonderzoeken beschikbaar zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Belgium NV
Terhulpesteenweg 185
1170 BRUSSEL

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Azactam 1 g: BE132352
Azactam 2 g: BE132334

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

- a. Datum van de eerste verlening van de vergunning: 21.08.1985
- b. Datum van laatste verlenging : 29.06.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2024