

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Altecim 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Altecim 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 1 g ceftazidim (als ceftazidim pentahydraat). Een steriele mix van ceftazidim pentahydrate met natriumcarbonaat.

Iedere injectieflacon bevat 2 g ceftazidim (als ceftazidim pentahydraat). Een steriele mix van ceftazidim pentahydrate met natriumcarbonaat.

Hulpstof met bekend effect

Elke gram poeder bevat 52 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot geelwit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Altecim is aangewezen voor de behandeling van onderstaande infecties in volwassenen en kinderen, inclusief neonaten (vanaf de geboorte).

- nosocomiale pneumonie
- bronchopulmonaire infecties bij patiënten met cystische fibrose
- bacteriële meningitis
- chronisch etterende otitis media
- maligne otitis externa
- gecompliceerde urineweginfecties
- gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen
- gecompliceerde intra-abdominale infecties
- bot- en gewrichtsinfecties
- peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD

De behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in associatie met, of waarbij de verdenking bestaat dat het optreden geassocieerd is met, één van de bovengenoemde infecties.

Ceftazidim kan gebruikt worden bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts, waarbij de verdenking bestaat dat deze koorts veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie.

Ceftazidim kan gebruikt worden bij de peri-operatieve profylaxe van urineweginfecties bij patiënten die een TURP (transuretrale resectie van de prostaat) ondergaan.

Bij de keuze van ceftazidim moet rekening gehouden worden met het antibacteriële spectrum ervan, dit spectrum is hoofdzakelijk beperkt tot aerobe gramnegatieve bacteriën (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Ceftazidim dient gelijktijdig met andere antibacteriële middelen te worden toegediend wanneer de mogelijke veroorzakende bacteriën niet binnen het werkingsspectrum van ceftazidim vallen.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

<i>Intermitterende toediening</i>	
<i>Infectie</i>	<i>Toe te dienen dosering</i>
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	100 tot 150 mg/kg/dag elke 8 uur, maximaal 9 g per dag ¹
Febriële neutropenie	2 g elke 8 uur
Nosocomiale pneumonie	
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	
Bot- en gewrichtsinfecties	1-2 g elke 8 uur
Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	1-2 g elke 8 of 12 uur
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
Gecompliceerde urineweginfecties	1-2 g elke 8 of 12 uur
Peri-operatieve profylaxe bij transurethrale resectie van de prostaat (TURP)	1 gram bij de inductie van de anesthesie, en een tweede dosis bij de verwijdering van de katheter
Chronisch etterende otitis media	1 tot 2 g elke 8 uur
Maligne otitis externa	
1 Bij volwassenen met een normale nierfunctie is 9 gram/dag gebruikt zonder dat er bijwerkingen optraden.	
* Wanneer geassocieerd met, of wanneer de verdenking bestaat geassocieerd te zijn met, één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.	

<i>Continu infuus</i>	
<i>Infectie</i>	<i>Toe te dienen dosering</i>
Febriële neutropenie	Oplaad dosis van 2 g, gevolgd door een continu infuus van 4 tot 6 g elke 24 uur ¹
Nosocomiale pneumonie	
Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	De infusie van elke eenheid van opgelost geneesmiddel mag niet langer dan 9 uur duren (zie rubriek 6.3). Daarom moet, na reconstitutie, elke eenheid in de infusievloeistof binnen 9 uur worden toegediend, bijv. 8 g per dag: 2 g oplaad dosis gevolgd door 2 g continue infusie elke 8 uur.
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	
Bot- en gewrichtsinfecties	
Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen	
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	

<i>Continu infuus</i>	
<i>Infectie</i>	<i>Toe te dienen dosering</i>
1 Bij volwassenen met een normale nierfunctie is 9 gram/dag gebruikt zonder dat er bijwerkingen optraden. * Wanneer geassocieerd met, of wanneer de verdenking bestaat geassocieerd te zijn met, één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.	

Kinderen <40 kg

<i>Zuigelingen en peuters >2 maanden en kinderen <40 kg</i>	<i>Infectie</i>	<i>Gebruikelijke dosering</i>	
<i>Intermitterende toediening</i>	Gecompliceerde urineweginfecties	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 g/dag	
	Chronisch etterende otitis media		
	Maligne otitis externa		
	Kinderen met neutropenie	Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 gram per dag
		Bacteriële meningitis	
		Bacteriëmie*	
		Bot- en gewrichtsinfecties	
		Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 g/dag
		Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
		Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
<i>Continu infuus</i>	Febriële neutropenie	Oplaaddosis van 60-100 mg/kg gevolgd door een continu infuus van 100-200 mg/kg/dag, maximaal 6 g/dag	
	Nosocomiale pneumonie		
	Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose		
	Bacteriële meningitis		
	Bacteriëmie*		
	Bot- en gewrichtsinfecties		
	Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen		
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties		
	Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD		
* Wanneer geassocieerd met, of wanneer de verdenking bestaat geassocieerd te zijn met, één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.			

<i>Neonaten en zuigelingen ≤2 maanden</i>	<i>Infectie</i>	<i>Gebruikelijke dosering</i>
<i>Intermitterende toediening</i>	Meeste infecties	25-60 mg/kg/dag verdeeld over twee doseringen ¹
1 Bij neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden, kan de halfwaardetijd van ceftazidim in serum drie tot vier keer zo lang zijn als bij volwassenen.		

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ceftazidim, toegediend als continu infuus aan neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden, is niet vastgesteld.

Ouderen

Met het oog op de leeftijd gerelateerde klaring van ceftazidim bij oudere patiënten, dient de dagelijkse dosering normalerwijs niet hoger te zijn dan 3 gram bij personen ouder dan 80 jaar.

Verminderde leverfunctie

Beschikbare gegevens geven geen aanleiding te veronderstellen dat de noodzaak bestaat de dosering aan te passen bij een licht tot matig verminderde leverfunctie. Er zijn geen onderzoeksgegevens bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

Ceftazidim wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. Daarom dient bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering verminderd te worden (zie rubriek 4.4).

Er moet een initiële oplaaddosis van 1 gram gegeven worden. Onderhoudsdoseringen dienen gebaseerd te zijn op de creatinineklaring.

Aanbevolen onderhoudsdoseringen van ceftazidim bij verminderde nierfunctie – intermitterend infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	Serumcreatinine (bij benadering) $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Aanbevolen eenheidsdosering van ceftazidim (g)	Doseringsfrequentie (aantal per uur)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

Bij patiënten met ernstige infecties moet de eenheidsdosering met 50% verhoogd worden of de doseringsfrequentie moet toenemen.

Bij kinderen moet de creatinineklaring aangepast worden voor het lichaamsoppervlak of voor het vetvrije lichaamsgewicht.

Kinderen < 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)**	Serumcreatinine* (bij benadering) $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Aanbevolen individuele dosering (mg/kg lichaamsgewicht)	Doseringsfrequentie (per aantal uren)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24
<5	>500 (>5,6)	12,5	48

* De serumcreatininewaarden zijn richtwaarden, die niet exact dezelfde mate van vermindering hoeven aan te geven bij alle patiënten met een verminderde nierfunctie.

** Schatting gebaseerd op het lichaamsoppervlak, of gemeten.

Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Ceftazidim bij verminderde nierfunctie – continu infuus

Volwassenen en kinderen \geq 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	Serum creatinine (bij benadering) μ mol/l (mg/dl)	Doseringsfrequentie (per aantal uren)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Oplaaddosering van 2 g, gevolgd door 1 tot 3 gram per 24 uur
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Oplaaddosering van 2 g, gevolgd door 1 gram per 24 uur
\leq 15	> 350 (> 4,0)	Niet bepaald

Er wordt voorzichtigheid geadviseerd bij het bepalen van de dosering. Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Kinderen < 40 kg

De veiligheid en werkzaamheid van ceftazidim, toegediend als continu infuus aan kinderen < 40 kg met een nierfunctiestoornis, is niet vastgesteld. Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Als er een continu infuus bij kinderen met een verminderde nierfunctie wordt gebruikt, moet de creatinineklaring aangepast worden voor het lichaamsoppervlak of voor het vetvrije lichaamsgewicht.

Hemodialyse

De serum halfwaardetijd gedurende hemodialyse varieert van 3 tot 5 uur.

Na iedere hemodialyseperiode dient de onderhoudsdosering van ceftazidim, zoals aanbevolen in bovenstaande tabel, herhaald te worden.

Peritoneale dialyse

Ceftazidim kan gebruikt worden bij peritoneale dialyse en bij continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD).

Als aanvulling op het intraveneuze gebruik kan ceftazidim worden opgenomen in de dialysevloeistof (gewoonlijk 125 tot 250 mg voor 2 liter dialyseoplossing).

Bij patiënten met nierfalen die continue arterioveneuze hemodialyse of high-flux hemofiltratie op een intensive-careafdeling ondergaan: dagelijks 1 gram als een eenmalige dosering of in verdeelde doseringen. Bij low-flux hemofiltratie dient de doseringsaanbeveling gevolgd te worden zoals gegeven bij verminderde nierfunctie.

Bij patiënten die venoveneuze hemofiltratie en venoveneuze hemodialyse ondergaan, dienen de doseringsaanbevelingen uit onderstaande tabellen gevolgd te worden

Continue venoveneuze hemofiltratie doseringsrichtlijnen

Overgebleven nierfunctie (creatinine-klaring ml/min)	Onderhoudsdosering (mg) bij een ultrafiltratiesnelheid (ml/min) van ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Onderhoudsdosering dient elke 12 uur toegediend te worden.

Continue venoveneuze hemodialyse doseringsrichtlijnen

Overgebleven nierfunctie (creatinine-klaring ml/min)	Onderhoudsdosering (mg) bij een dialysaat met stroomsnelheid van ¹ :					
	1,0 liter/uur			2,0 liter/uur		
	Ultrafiltratiesnelheid (liter/uur)			Ultrafiltratiesnelheid (liter/uur)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Onderhoudsdosering dient elke 12 uur toegediend te worden.

Wijze van toediening

De dosering is afhankelijk van de ernst, de gevoeligheid van het pathogeen, de plaats en het type van de infectie en van de leeftijd en de nierfunctie van de patiënt.

Altecim dient als intraveneuze injectie, als intraveneus infuus of als diepe intramusculaire injectie toegediend te worden. De aanbevolen intramusculaire injectieplaatsen zijn de bovenste buitenkwadrant van de *gluteus maximus* of de laterale kant van de dij. Altecim oplossingen kunnen direct in de ader gegeven worden of als infuus toegediend worden via de slang van de infusieset wanneer de patiënt parenterale vloeistoffen ontvangt. De standaard aanbevolen wijze van toediening is door een intraveneuze intermitterende injectie of door een intraveneus continu infuus. Intramusculaire toediening moet alleen overwogen worden wanneer de intraveneuze weg niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor antibiotica uit de cefalosporinegroep of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

Eerdere overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld een anafylactische reactie) op enig ander bèta-lactam antibioticum (penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Zoals bij alle bèta-lactam antibiotica zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. Wanneer er sprake is van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met ceftazidim onmiddellijk gestaakt worden en moet met adequate noodmaatregelen gestart worden. Voor aanvang van de behandeling moet worden nagegaan of de patiënt in het verleden overgevoeligheidsreacties heeft gehad op ceftazidim, op andere cefalosporinen, of op andere bèta-lactam antibiotica. Speciale zorg is geïndiceerd bij patiënten die eerder een niet-ernstige overgevoeligheid hebben ontwikkeld op andere bèta-lactam antibiotica.

Ernstige huidreacties

Ernstige nadelige huidreacties (SCARs) inclusief Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddel reacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, met onbekende frequentie, zijn gemeld in samenhang met de behandeling met ceftazidim.

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van deze tekenen en symptomen en moeten nauwkeurig worden gevolgd op huidreacties. Als de tekenen en symptomen verschijnen die deze reacties doen vermoeden, dan dient onmiddellijk met ceftazidim te worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Indien de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS, TEN, DRESS of AGEP bij het gebruik van ceftazidim, dan mag bij deze patiënt op geen enkel moment een behandeling met ceftazidim opnieuw worden begonnen.

Spectrum van activiteit

Ceftazidim heeft een beperkt spectrum van antibacteriële activiteit. Het is niet geschikt om als afzonderlijk geneesmiddel gebruikt te worden voor de behandeling van sommige soorten infecties tenzij een bekende overgevoeligheid van het pathogeen al aangetoond en bekend is, of een zeer sterk vermoeden bestaat dat behandeling met ceftazidim geschikt is voor het meest waarschijnlijke pathogeen/pathogenen. Dit is in het bijzonder het geval wanneer er sprake is van de behandeling van patiënten met bacteriëmie en bij de behandeling van bacteriële meningitis, van infecties van de huid en de weke delen en van bot- en gewrichtsinfecties. Daarnaast is ceftazidim gevoelig voor hydrolyse door verschillende bèta-lactamasen met een uitgebreid spectrum (ESBL's). Daarom moet informatie over de prevalentie van ESBL-producerende organismen meegenomen worden wanneer gekozen wordt voor een behandeling met ceftazidim.

Pseudomembraneuze colitis

Met antibacteriële middelen geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis is gemeld met bijna alle antibacteriële middelen, inclusief ceftazidim, de ernst hiervan kan variëren van mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk deze diagnose in overweging te nemen wanneer een patiënt melding maakt van diarree tijdens of na toediening van ceftazidim (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de therapie met ceftazidim en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet in overweging worden genomen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen dienen niet te worden gegeven.

Nierfunctie

Gelijktijdige behandeling met hoge doses cefalosporinen en nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden of sterk werkzame diuretica (zoals furosemide), kunnen de renale functie nadelig beïnvloeden.

Ceftazidim wordt via de nieren uitgescheiden, daarom moet de dosering worden aangepast op basis van de ernst van de verminderde nierfunctie. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten nauwkeurig gevolgd worden op zowel veiligheid als werkzaamheid. Neurologische verschijnselen zijn incidenteel gemeld wanneer de dosering niet verminderd werd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Overgroei van niet-gevoelige organismen

Voortgezet gebruik kan resulteren in overgroei van niet-gevoelige organismen (bijvoorbeeld enterokokken, schimmels). Dit kan het staken van de therapie of het treffen van geschikte maatregelen noodzakelijk maken. Regelmatige beoordeling van de toestand van de patiënt is noodzakelijk.

Invloed op laboratoriumtesten

Ceftazidim heeft geen invloed op de glucosurietesten, die op enzymen zijn gebaseerd. Er kan wel een lichte interferentie (vals-positief) optreden met methodes die zijn gebaseerd op koperreductie (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

Ceftazidim heeft geen invloed op de creatininebepaling met alkalisch picraat.

Een positieve Coombstest wordt gezien bij circa 5% van de patiënten die ceftazidim gebruikt. Dit kan invloed hebben op de kruisproef in geval van bloedtransfusie.

Natriumgehalte

Belangrijke informatie over één van de hulpstoffen van ceftazidim:

Altecim 1 g bevat 52 mg (2,26 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,6 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Altecim 2 g bevat 104 mg (4,52 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,2 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit moet in ogenschouw worden genomen bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd met probenecide en met furosemide.

Het gelijktijdig gebruik van hoge doseringen nefrotoxische geneesmiddelen kan de nierfunctie ongunstig beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Chlooramfenicol vertoont *in vitro* antagonisme met ceftazidim en andere cefalosporinen. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. Indien gelijktijdige toediening van ceftazidim met chlooramfenicol wordt overwogen, dient men rekening te houden met de mogelijkheid van antagonisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van ceftazidim bij zwangere vrouwen. Er zijn geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijkheid bij dierproeven met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Ceftazidim dient alleen aan zwangere vrouwen te worden voorgeschreven als het therapeutisch voordeel zwaarder weegt dan de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Ceftazidim wordt in de moedermelk in lage concentraties uitgescheiden, maar bij therapeutische doseringen ceftazidim worden geen effecten verwacht op de zuigeling die borstvoeding krijgt.

Ceftazidim kan tijdens borstvoeding gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen (bijvoorbeeld duizeligheid), waardoor het besturen van voertuigen en het bedienen van machines beïnvloed kunnen worden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest algemene bijwerkingen zijn eosinofilie, trombocytose, flebitis of tromboflebitis bij intraveneuze toediening, diarree, voorbijgaande verhogingen van leverenzymen, maculopapulaire of urticariële huiduitslag, pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie en positieve Coomb's testen.

Gegevens van klinische onderzoeken, zowel gesponsorde als niet-gesponsorde, zijn gebruikt om de frequentie te bepalen van ‘vaak’ en ‘soms’ voorkomende bijwerkingen. De frequenties van alle andere bijwerkingen zijn voornamelijk bepaald aan de hand van postmarketing gegevens en geven meer de mate van rapporteren weer dan de frequentie van de bijwerking. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende frequentie.

Voor de classificatie van de frequenties zijn de volgende termen vastgesteld:

Zeer vaak:	≥ 1/10
Vaak:	≥ 1/100 en < 1/10
Soms:	≥ 1/1000 en < 1/100
Zelden:	≥ 1/10.000 en < 1/1000
Zeer zelden:	< 1/10.000
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>		Candidiasis (inclusief vaginitis en orale spruw)		
<u>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</u>	eosinofilie trombocytose	neutropenie leukopenie trombocytopenie		agranulocytose hemolytische anemie lymfo cytose
<u>Immuunsysteem- aandoeningen</u>				anafylaxie (inclusief bronchospasme en/of hypotensie) (zie rubriek 4.4)
<u>Zenuwstelsel- aandoeningen</u>		Hoofdpijn duizeligheid		neurologische verschijnselen ¹ paresthesie
<u>Bloedvataandoeningen</u>	flebitis of tromboflebitis bij intraveneuze toediening			
<u>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</u>	diarree	met antibiotica geassocieerde diarree en colitis ² (zie rubriek 4.4) abdominale pijn misselijkheid braken		nare smaak in de mond
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	Voorbijgaande verhogingen van één of meer leverenzymen ³			geelzucht

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Huid- en onderhuid- aandoeningen</u>	Maculopapulaire of urticariële huiduitslag	Pruritus		toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson syndroom erythema multiforme angio-oedeem Acuut gegeneraliseerde exathemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen. (DRESS) ⁵
<u>Nier- en urineweg- aandoeningen</u>		Voorbijgaande verhogingen van bloed ureum, bloed ureum stikstof en/of serumcreatinine	interstitiële nefritis acuut nierfalen	
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</u>	pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie	koorts		
<u>Onderzoeken</u>	Positieve Coombs' test ⁴			
<p>¹ Er zijn meldingen geweest van neurologische verschijnselen inclusief tremor, myoclonie, convulsies, encefalopathie en coma bij patiënten met verminderde nierfunctie, bij wie de dosis ceftazidim niet conform de nierfunctie was gereduceerd.</p> <p>² Diarree en colitis kunnen verband hebben met <i>Clostridium difficile</i> en kunnen zich manifesteren als pseudomembraneuze colitis.</p> <p>³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalische fosfatase.</p> <p>⁴ Er zijn zeldzame meldingen van DRESS geassocieerd met ceftazidim.</p> <p>⁵ Een positieve Coombstest wordt gezien bij circa 5% van de patiënten. Dit kan invloed hebben op de kruisproef in geval van bloedtransfusie.</p>				

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot neurologische verschijnselen als encefalopathie, convulsies en coma.

Symptomen van overdosering kunnen optreden als de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie niet op aangepaste wijze wordt gereduceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Ceftazidimserumspiegels kunnen door hemodialyse of door peritoneale dialyse worden gereduceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik. Derde generatie cefalosporinen, ATC code: J01DD02.

Werkingsmechanisme

Ceftazidim remt de synthese van de bacteriële celwand doordat het zich bindt aan penicillinebindende eiwitten (PBP's). Het resultaat hiervan is de onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycanen), wat leidt tot bacteriële cellysis en celdood.

PK/PD relatie

Bij cefalosporinen is aangetoond dat de meest belangrijke farmacokinetische-farmacodynamische index, die correleert met de werkzaamheid *in vivo*, het percentage van het doseringsinterval is dat de niet-gebonden concentratie boven de minimale remmende concentratie (MRC) van ceftazidim blijft bij de individuele species die het doel zijn (dat wil zeggen %T>MRC).

Mechanisme van de resistentie

Bacteriële resistentie tegen ceftazidim kan het gevolg zijn van één of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bèta-lactamasen. Ceftazidim kan doeltreffend worden gehydrolyseerd door breedspectrum bèta-lactamasen (ESBL's), inclusief de SHV-familie van de ESBL's en door AmpC-enzymen die geïnduceerd of stabiel gederepresseerd kunnen worden in sommige aerobe gramnegatieve bacteriële species
- verminderde affiniteit van penicillinebindende proteïnen voor ceftazidim
- ondoorlaatbaarheid van de buitenmembraan, waardoor ceftazidim minder toegang krijgt tot de penicillinebindende proteïnen in gramnegatieve organismen.
- bacteriële pompen die het geneesmiddel uit de cel pompen.

Breekpunten

De minimale remmende concentratie (MRC)-breekpunten, volgens de EUCAST-richtlijnen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zijn gepubliceerd op de Website van Het European Medicines Agency (EMA): [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan bij geselecteerde species zowel geografisch als in de tijd variëren. Lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig moet advies van experts gezocht worden wanneer de lokale resistentieprevalentie zodanig is, dat het nut van ceftazidim bij ten minste enige soorten van infecties twijfelachtig is.

<u>Species die vaak gevoelig zijn</u>
<u>Grampositieve aeroben:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatieve aeroben:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (anders) <i>Providencia</i> spp.
<u>Species waarvoor verworven resistentie een probleem zou kunnen zijn</u>
<u>Gramnegatieve aeroben:</u>

<p><i>Acinetobacter baumannii</i>⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. (anders) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i></p>
<p><u>Grampositieve aeroben:</u> <i>Staphylococcus aureus</i>£ <i>Streptococcus pneumoniae</i>££ Viridans groep streptokokken</p>
<p><u>Grampositieve anaeroben:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><u>Gramnegatieve anaeroben:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.</p>
<p><u>Inherent resistente organismen</u></p>
<p><u>Grampositieve aeroben:</u> <i>Enterococcus</i> spp. waaronder <i>Enterococcus faecalis</i> en <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.</p>
<p><u>Grampositieve anaeroben:</u> <i>Clostridioides difficile</i></p>
<p><u>Gramnegatieve anaeroben:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (veel stammen van <i>Bacteroides fragilis</i> zijn resistent)</p>
<p><u>Andere:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.</p>
<p>£ <i>S. aureus</i> stammen die meticilline-gevoelig zijn, worden beschouwd een inherent lage gevoeligheid voor ceftazidim te hebben. Alle meticilline-resistente <i>S. aureus</i> stammen zijn resistent tegen ceftazidim.</p> <p>££ Van <i>S. pneumoniae</i> stammen die een intermediaire gevoeligheid hebben voor penicilline of hier resistent tegen zijn, kan worden verwacht dat deze ten minste een verminderde gevoeligheid voor ceftazidim zullen vertonen.</p> <p>+ Een hoog niveau van resistentie is waargenomen in één of meerdere gebieden/landen/regio's binnen de EU.</p>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na intramusculaire toediening van 500 mg en 1 g ceftazidim worden snel piekplasma niveaus van respectievelijk 18 mg/l en 37 mg/l bereikt. Vijf minuten na een intraveneuze bolusinjectie van 500 mg, 1 g of 2 g zijn de plasmaniveaus respectievelijk 46 mg/l, 87 mg/l en 170 mg/l. Wanneer een eenmalige dosering tussen 0,5 en 2 g wordt gegeven, is de kinetiek van ceftazidim lineair na intraveneuze of intramusculaire dosering.

Distributie

De serumeiwitbinding van ceftazidim is laag, circa 10%. Concentraties boven de MRC-waarden voor de normaal voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in bot- en hartspierweefsel, in gal, in speeksel, in oogkamervocht en in synoviale, pleurale en peritoneale vloeistoffen. Ceftazidim passeert gemakkelijk de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk. De penetratie van de intacte bloed-hersenbarrière is slecht en resulteert in lage ceftazidimspiegels in de cerebrospinale

vloeistof wanneer er geen ontsteking is. Bij ontstoken meningen worden echter in de cerebrospinale vloeistof concentraties bereikt van 4 tot 20 mg/l of hoger.

Biotransformatie

Ceftazidim wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na parenterale toediening nemen de plasmawaarden af met een halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Ceftazidim wordt onveranderd in de urine uitgescheiden door middel van glomerulaire filtratie. Circa 80 tot 90% van de dosis wordt binnen 24 uur in de urine teruggevonden. Minder dan 1% wordt via de gal uitgescheiden.

Speciale patiënten populaties

Verminderde nierfunctie

De eliminatie van ceftazidim is verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie en de dosering moet verminderd worden (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Een licht of matig verminderde leverfunctie had geen invloed op de farmacokinetiek van ceftazidim bij personen die gedurende 5 dagen iedere 8 uur 2 g ceftazidim intraveneus kregen toegediend, vooropgesteld dat de nierfunctie niet verminderd was (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De waargenomen verminderde klaring bij oudere patiënten was in eerste instantie het gevolg van een leeftijd gerelateerde afname van de renale klaring van ceftazidim. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd varieerde van 3,5 tot 4 uur bij een eenmalige dosering of bij een herhaalde tweemaal daagse dosering gedurende 7 dagen van een intraveneuze bolusinjectie van 2 g bij oudere patiënten van 80 jaar of ouder.

Pediatrische patiënten

Na doseringen van 25 tot 30 mg/kg bij zowel te vroeg als op tijd geboren neonaten is de halfwaardetijd van ceftazidim met 4,5 tot 7,5 uur verlengd. Echter, op een leeftijd van 2 maanden ligt de halfwaardetijd binnen de grenzen voor de volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Carcinogeniteitsstudies met ceftazidim zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ceftazidim is minder stabiel in natriumbicarbonaat injectie dan in andere intraveneuze vloeistoffen. Het wordt niet aanbevolen als oplosmiddel. Ceftazidim en aminoglycosiden mogen niet met dezelfde infusieset of injectiespuit gemengd worden. Er is melding gemaakt van neerslag bij het toevoegen van

vancomycine aan een oplossing van ceftazidim. Daarom is het verstandig om infusiesets en intraveneuze canules tussen het toedienen van deze twee geneesmiddelen te spoelen.

6.3 Houdbaarheid

Poeder in ampullen

3 jaar

Gereconstitueerde ampullen (voor intraveneuze injectie of voor verdunning voor infusie)

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond onder de volgende condities:

4 uur bij 25°C of 2 dagen bij 5 ± 3°C indien opgelost in WFI of Lidocaïne 0,5 % & 1 %.

Verdund voor intraveneuze infusie

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond onder de volgende condities

- 4 uur bij 25°C of 2 dagen bij 5 ± 3°C indien opgelost in natriumchloride 0,9 %, Hartmann's oplossing, Dextran 10 % in Dextrose 5 %, Dextran 10 % in NaCl 0,9 %.
- 4 uur bij 25°C of 2 dagen bij 5 ± 3°C indien opgelost in M/6 natrium lactaat (alléén bij concentraties van 20 mg/ml – 40 mg/ml).
- 4 uur bij 25°C of 1 dag bij 5 ± 3°C indien opgelost in Dextrose 10 %.
- 6 uur bij 25°C of 2 dagen bij 5 ± 3°C indien opgelost in Dextrose 5 %, NaCl 0,18 % + Dextrose 4 %.
- 6 uur bij 25°C of 1 dag bij 5 ± 3°C indien opgelost in NaCl 0,45 % + Dextrose 5 %, NaCl 0,9 % + Dextrose 5 %.
- 9 uur bij 25°C of 2 dagen bij 5 ± 3°C indien opgelost in Dextran 6 % + NaCl 0,9 % (alléén bij concentraties van 20 mg/ml – 40 mg/ml).

Chemische en fysische houdbaarheid na openen van de ampul is aangetoond tot 4 uur bij 25°C of tot 2 dagen bij 5 ± 3°C. Vanuit microbiologisch oogpunt, moeten de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk gebruikt worden. Indien deze na openen van de ampul niet onmiddellijk gebruikt worden zijn de bewaartermijn en de opslagcondities voordat dat deze gebruikt worden de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen onder normale omstandigheden niet langer zijn dan 12 uur bij 2 – 8 °C, tenzij de reconstituering/verdunning plaats heeft gevonden onder gecontroleerde en aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar de ampullen in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na reconstitutie / verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van 20 ml van doorzichtig glas 20 ml, type III, verzegeld met een bromobutyl rubberen stop en een aluminium cap.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Omdat het product oplost en daardoor koolstofdioxide vrijkomt, ontwikkelt zich druk. Kleine belletjes koolstofdioxide in de gereconstitueerde oplossing kunnen worden genegeerd.

Instructies voor reconstitutie

Zie onderstaande tabellen voor de toevoeging van volumina en de concentraties van de oplossingen, die van dienst kunnen zijn wanneer er fracties van doses nodig zijn.

Oplossingen voor injecties

Inhoud ampul	Hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel (ml)	Geschatte concentratie (mg/ml)
1 g		
Intramusculair	3 ml	260
Intraveneuze bolus	10 ml	90
2 g		
Intraveneuze bolus	10 ml	170

Opmerking:

Het verkregen volume van de oplossing van ceftazidim in het reconstitutie medium neemt toe als gevolg van de verdringingsfactor van het geneesmiddel, waardoor de genoemde concentraties in mg/ml in de tabel hierboven worden verkregen.

Oplossingen voor infusies

Inhoud ampul	Hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel (ml)	Geschatte concentratie (mg/ml)
1 g intraveneuze infusie	50 ml*	20
2 g intraveneuze infusie	50 ml*	40

* Toevoegen dient in twee stappen te geschieden.

Opmerking:

Het verkregen volume van de oplossing van ceftazidim in het reconstitutie medium neemt toe als gevolg van de verdringingsfactor van het geneesmiddel, waardoor de genoemde concentraties in mg/ml in de tabel hierboven worden verkregen.

De oplossingen hebben kleuren in het bereik van lichtgeel tot amberkleurig afhankelijk van de concentratie, het oplosmiddel en de bewaarcondities. Binnen de aangegeven aanbevelingen wordt de werkzaamheid van het product niet negatief beïnvloed door dergelijke kleurvariaties.

Ceftazidim in concentraties van 1 mg/ml tot 40 mg/ml is verenigbaar met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- M/6 natrium lactaat injectie
- Ringer's oplossing voor infusie
- samengestelde natrium lactaat injectie (Hartmann's oplossing)
- 5% dextrose injectie
- 0,45 % natrium chloride en 5 % dextrose injectie
- 0,9 % natrium chloride en 5 % dextrose injectie
- 0,18 % natrium chloride en 4 % dextrose injectie
- 10 % dextrose injectie
- Dextran 40 injectie 10 % in 0,9 % natrium chloride injectie
- Dextran 40 injectie 10 % in 5 % dextrose injectie
- Dextran 70 injectie 6 % in 0,9 % natrium chloride injectie

Voor intramusculair gebruik kan ceftazidim in concentraties gespecificeerd in de tabel hierboven worden gereconstitueerd met 0,5 % of 1% Lidocaïne Hydrochloride injectie.

Bereiding van oplossingen voor een bolusinjectie

1. Prik de naald van de injectiespuit door de ampulsluiting en injecteer het aanbevolen volume oplosmiddel. Het vacuüm kan helpen bij de toevoegen van het oplosmiddel. Verwijder de naald van de injectiespuit.
2. Schud om op te lossen: er komt koolstofdioxide vrij en na ongeveer 1 tot 2 minuten zal er een heldere oplossing worden verkregen.
3. Keer de ampul om. Prik de naald door ampulsluiting, met de injectiespuit zuiger volledig ingedrukt, en zuig het totale volume van de oplossing in de injectiespuit (de druk in de ampul kan dit vergemakkelijken). Zorg ervoor dat de naald in de oplossing blijft en niet in de vrije ruimte terecht komt. De oplossing kan kleine belletjes koolstofdioxide bevatten; deze kunnen worden genegeerd.

Deze oplossingen kunnen direct in de ader worden gebracht of worden toegediend via de slang van een infusieset als de patiënt parenterale vloeistoffen krijgt. Ceftriaxon is verenigbaar met de intraveneuze vloeistoffen met de bovengenoemde vloeistoffen.

Bereiding van oplossingen voor iv infusie.

Bereid de oplossingen, gebruik makend van totaal 50 ml verenigbare oplosmiddelen (zoals hierboven opgesomd) en voeg deze in TWEE stappen toe zoals hieronder beschreven.

1. Prik de injectiespuit naald door de ampulsluiting en injecteer 10 ml oplosmiddel.
2. Haal de naald uit de ampul en schud te oplossing totdat er een heldere oplossing is verkregen.
3. Geen decompressie naald inbrengen totdat het product is opgelost. Prik een decompressie naald door de ampulsluiting om de druk te laten ontsnappen.
4. Breng de gereconstitueerde oplossing, met een volume van 50 ml, over in het uiteindelijke toedieningsset (bijv. een mini-bag of buretachtige set) en dien het toe door middel van intraveneuze infusie in 15 tot 30 minuten.

Opmerking:

Om het product steriel te houden, is het belangrijk dat de gas decompressie naald niet ingebracht wordt door de ampulsluiting voordat het product is opgelost.

Elk restant van de antibiotica oplossing moeten worden weggegooid.

Alleen voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

MEDOCHEMIE LTD.

1-10 Constantinoupoleos Str.

3011 Limassol

Cyprus

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

Altecim 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie: RVG 131344

Altecim 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie: RVG 131345

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST