

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glazidim 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 2 g ceftazidim (als pentahydraat) met natriumcarbonaat (118 mg per gram ceftazidim).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 104 mg (4,52 mmol) natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Injectieflacons met wit tot crèmekleurig steriel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glazidim is geïndiceerd voor de behandeling van onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen, inclusief neonaten (vanaf de geboorte).

- nosocomiale pneumonie
- bronchopulmonale infecties bij patiënten met cystische fibrose
- bacteriële meningitis
- chronische suppuratieve 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 (continue ambulante peritoneale dialyse).

De behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in associatie met, of waarbij de verdenking bestaat dat het optreden verband houdt 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 (transurethrale 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 gecombineerd te worden met andere antibacteriële middelen wanneer het mogelijke bereik van de oorzakelijke bacteriën buiten zijn spectrum van activiteit zou 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

Tabel 1: Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

<i>Intermitterende toediening</i>	
Infectie	Toe te dienen dosering
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	100 tot 150 mg/kg/dag elke 8 uur, maximaal 9 gram per dag ¹
Febriele neutropenie	2 gram elke 8 uur
Nosocomiale pneumonie	
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	
Bot- en gewrichtsinfecties	1-2 gram elke 8 uur
Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
Gecompliceerde urineweginfecties	1-2 gram 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
Chronische suppuratieve otitis media	1 tot 2 gram elke 8 uur
Maligne otitis externa	
<i>Continu infuus</i>	
Infectie	Toe te dienen dosering
Febriele neutropenie	Oplaaddosis van 2 gram, gevolgd door een continu infuus van 4 tot 6 gram elke 24 uur ¹ .
Nosocomiale pneumonie	
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	Het infuus met om het even welke eenheid van opgelost geneesmiddel mag niet langer dan 9 uur duren (zie rubriek 6.3).
Bot- en gewrichtsinfecties	
Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen	Daarom, na reconstitutie moet de eenheidsdosis in de infuusvloeistof binnen 9 uur toegediend worden, bijvoorbeeld voor 8 gram per dag: een oplaaddosis van 2 g, gevolgd door een continu infuus van 2 g om de 8 uur.
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	

¹ Bij volwassenen met een normale nierfunctie is 9 gram/dag gebruikt zonder dat er bijwerkingen

optraden.

* Wanneer er een verband bestaat, of wanneer er een vermoedelijk verband bestaat met één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.

Tabel 2: Kinderen < 40 kg

Zuigelingen en peuters > 2 maanden en kinderen < 40 kg	Infectie	Gebruikelijke dosering	
<i>Intermitterende toediening</i>			
	Gecompliceerde urineweginfecties	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 g/dag	
	Chronische suppuratieve otitis media		
	Maligne otitis externa		
	Kinderen met neutropenie	150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 g/dag	
	Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose		
	Bacteriële meningitis		
	Bacteriëmie*		
	Bot- en gewrichtsinfecties	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 g/dag	
	Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen		
	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	
Bronchopulmonale 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			
Neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden	Infectie	Gebruikelijke dosering	
<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.

* Wanneer er een verband bestaat of wanneer er een vermoedelijk verband bestaat met één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Met het oog op de leeftijdsgerelateerde verlaagde 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

Uit de beschikbare gegevens blijkt niet dat het nodig is om de dosering aan te passen bij een licht tot matig verminderde leverfunctie. Er zijn geen onderzoeksgegevens bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie ook rubriek 5.2). Een strikte klinische controle 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 ook rubriek 4.4).

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

Tabel 3: Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Glazidim 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 Glazidim (g)	Doseringsfrequentie (per aantal uren)
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.

Een nauwkeurige klinische controle van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Tabel 4: Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Glazidim bij verminderde nierfunctie – continu infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	Serum creatinine (bij benadering) $\mu\text{mol/l}$ (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
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Niet bepaald

Er wordt voorzichtigheid geadviseerd bij het bepalen van de dosering. Een nauwkeurige klinische controle van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Kinderen < 40 kg

De veiligheid en werkzaamheid van Glazidim, toegediend als continu infuus aan kinderen < 40 kg met een nierfunctiestoornis, is niet vastgesteld. Een nauwkeurige klinische controle van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Als er een continu infuus wordt gebruikt bij kinderen met een verminderde nierfunctie, 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 tabel 3 & 4, herhaald te worden.

Peritoneale dialyse

Ceftazidim kan gebruikt worden bij peritoneale dialyse and 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 ondergaan op een dienst intensieve zorg: dagelijks 1 gram als een eenmalige dosering of verdeeld over de dag. Bij low-flux hemofiltratie dient de doseringsaanbeveling gevolgd te worden zoals aangegeven bij verminderde nierfunctie.

Bij patiënten die venoveneuze hemofiltratie en venoveneuze hemodialyse ondergaan, dienen de doseringsaanbevelingen in tabel 5 & 6 gevolgd te worden.

Tabel 5: Doseringrichtlijnen bij continue venoveneuze hemofiltratie

Resterende nierfunctie (creatinineklaring 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.

Tabel 6: Doseringrichtlijnen bij continue venoveneuze hemodialyse

Resterende nierfunctie (creatinineklaring ml/min.)	Onderhoudsdosering (mg) bij een dialysaat met een 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, de plaats en het type van de infectie en van de leeftijd en de nierfunctie van de patiënt.

Glazidim 2g moet via een intraveneuze injectie of infuus worden toegediend. Glazidim oplossingen kunnen direct in de ader worden gegeven of als infuus toegediend worden via de slang van de infusieset wanneer de patiënt parenterale vloeistoffen krijgt.

De standaard aanbevolen wijze van toediening is door een intraveneuze intermitterende injectie of door een intraveneus continu infuus.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ceftazidim, voor andere cefalosporinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Zoals bij alle bèta-lactamantibiotica 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 ernstige overgevoeligheidsreacties heeft gehad op ceftazidim, op andere cefalosporinen, of op andere bèta-lactamantibiotica. Voorzorg is geïndiceerd bij patiënten die eerder een niet-ernstige overgevoeligheid hebben ontwikkeld op andere bèta-lactamantibiotica.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld met onbekende frequentie in verband met behandeling met ceftazidime.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwgezet worden gecontroleerd op huidreacties.

Bij het optreden van tekenen en symptomen die wijzen op deze reacties, moet ceftazidime direct worden gestaakt en een alternatieve behandeling worden overwogen.

Als de patiënt tijdens het gebruik van ceftazidime een ernstige reactie zoals SJS, TEN, DRESS of AGEP heeft ontwikkeld, mag de behandeling met ceftazidime bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat.

Werkingspectrum

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 de gevoeligheid 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 (de meest waarschijnlijke 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, wanneer gekozen wordt voor een behandeling met ceftazidim, rekening worden gehouden met informatie over de prevalentie van ESBL-producerende organismen.

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 mogen niet worden gegeven.

Renale functie

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

Ceftazidim wordt via de nieren uitgescheiden, daarom moet de dosering worden aangepast volgens de ernst van de verminderde nierfunctie. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten nauwkeurig gevolgd worden op zowel veiligheid als werkzaamheid. Neurologische verschijnselen zijn af en toe 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

Langdurig gebruik kan resulteren in overgroei van niet-gevoelige organismen (bijvoorbeeld enterokokken, schimmels), waardoor het nodig kan zijn om de behandeling stop te zetten of de geëigende maatregelen te treffen. Regelmatige beoordeling van de toestand van de patiënt is noodzakelijk.

Interacties met tests en onderzoeken

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, gezien bij circa 5% van de patiënten die ceftazidim gebruiken, kan invloed hebben op de kruisproef in geval van bloedtransfusie.

Natriumgehalte

Belangrijke informatie over één van de hulpstoffen van Glazidim:

Glazidim 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 voor een volwassene.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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 met 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 of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Glazidim 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 is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er dient echter rekening mee te worden gehouden dat er bijwerkingen kunnen optreden (bijvoorbeeld duizeligheid), waardoor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen 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 uitslag, 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 frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst. Voor de classificatie van de frequenties zijn de volgende termen vastgesteld:

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)

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zeer zelden</u>	<u>Niet bekend</u>
<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 Lymfocytose
<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>Maag-darmstelsel-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
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	Maculopapulaire of urticariële rash	Pruritus		Toxische epidermale necrolyse Stevens-johnsonsyndroom Erythema multiforme Angio-oedeem Geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁴ Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>		Voorbijgaande verhogingen van bloed ureum, bloed ureum stikstof en/of serumcreatinine	Interstitiële nefritis Acuut nierfalen	
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie	koorts		

<u>Onderzoeken</u>	Positieve Coombstest ⁵			
--------------------	-----------------------------------	--	--	--

- ¹ Er zijn meldingen geweest van neurologische verschijnselen inclusief tremor, myoclonie, convulsies, encefalopathie en coma bij patiënten met verminderde nierfunctie, bij wie de dosis Glazidim niet conform de nierfunctie was gereduceerd.
- ² Diarree en colitis kunnen verband hebben met *Clostridium difficile* en kunnen zich manifesteren als pseudomembraneuze colitis.
- ³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalische fosfatase.
- ⁴ Er zijn zeldzame gevallen van DRESS gerapporteerd in samenhang met ceftazidim.
- ⁵ Een positieve Coombstest wordt gezien bij circa 5% van de patiënten. Dit kan invloed hebben op de kruisproef in geval van bloedtransfusie.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering kunnen optreden als de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie niet op gepaste 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), waardoor de bacteriële cel in ontbinding gaat en sterft.

PK/PD-verhouding

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 bacteriële 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 breed spectrum bèta-lactamasen (ESBL's), inclusief de SHV-familie van de ESBL's en door AmpC-enzymen, die kunnen worden geïnduceerd of waarvan de productie kan worden geactiveerd door stabiele derepressie bij 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 micro-organismen.
- bacteriële pompen die het geneesmiddel uit de cel pompen.

Breekpunten

Volgens de EUCAST-richtlijnen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zijn de minimale remmende concentratie (MRC)-breekpunten als volgt gedefinieerd:

Organisme	Breekpunten (mg/L)		
	G	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Non-species gerelateerde breekpunten ²	≤ 4	8	> 8

G = gevoelig, I = intermediair gevoelig, R = resistent

¹ De breekpunten betreffen de therapie met de hoge dosering (2 g x 3).

² Non-species gerelateerde breekpunten zijn voornamelijk bepaald op basis van PK/PD gegevens en zijn onafhankelijk van de MRC-verdelingen van specifieke species. Deze breekpunten zijn alleen voor gebruik bij species die niet in de tabel of in de voetnoten genoemd worden.

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 minstens enige soorten van infecties twijfelachtig is.

<u>Species die normalerwijs gevoelig zijn</u>
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën:</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 spp. (andere)</i> <i>Providencia spp.</i>

Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Gramnegatieve aerobe bacteriën:

Acinetobacter baumannii +
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella spp. (andere)
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Morganella morganii

Grampositieve aerobe bacteriën:

Staphylococcus aureus †
Streptococcus pneumoniae ††
Viridans-groep streptococcus

Grampositieve anaerobe bacteriën:

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp.

Gramnegatieve anaerobe bacteriën:

Fusobacterium spp.

Intrinsiek resistente organismen

Grampositieve aerobe bacteriën:

Enterococcus spp. inclusief *Enterococcus faecalis* en *Enterococcus faecium*
Listeria spp.

Grampositieve anaerobe bacteriën:

Clostridium difficile

Gramnegatieve anaerobe bacteriën:

Bacteroides spp. (voornamelijk stammen van *Bacteroides fragilis* zijn resistent).

Andere:

Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.

† Er wordt van uitgegaan dat *S. aureus*-stammen die meticilline-gevoelig zijn, een intrinsiek lage gevoeligheid voor ceftazidim hebben. Alle meticilline-resistente *S. aureus*-stammen zijn resistent tegen ceftazidim.

†† Van *S. pneumoniae*-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.

+ Een hoog niveau van resistentie is waargenomen in één of meerdere gebieden/landen/regio's binnen de EU.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van 500 mg en 1 g ceftazidim worden snel piekplasmaniveaus 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. De kinetiek van ceftazidim is lineair binen het interval van enkelvoudige doseringen van 0,5 tot 2 g 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 weefsels zoals bot, hart, 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 patiëntenpopulaties

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 leeftijdsgerelateerde 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

De halfwaardetijd van ceftazidim is verlengd bij zowel te vroeg als op tijd geboren neonaten met 4,5 tot 7,5 uur na doseringen van 25 tot 30 mg/kg. Op een leeftijd van 2 maanden ligt de halfwaardetijd echter 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 (watervrij steriel)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Glazidim is minder stabiel in natriumbicarbonaat voor injectie dan in andere intraveneuze vloeistoffen. Natriumbicarbonaat wordt niet aanbevolen als verdunningsmiddel. Glazidim en aminoglycosiden mogen niet samen in één toedieningsset of spuit worden gebruikt. Er is melding gemaakt van neerslagvorming wanneer vancomycine toegevoegd werd aan ceftazidim in oplossing. Het verdient daarom aanbeveling de toedieningssets en intraveneuze lijnen door te spoelen tussen de toediening van deze twee stoffen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie:

De chemische en fysische stabiliteit in gebruik werd aangetoond gedurende 6 dagen bij 4°C en gedurende 9 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Die zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit in gebruik werd aangetoond gedurende 6 dagen bij 4°C en gedurende 9 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde en verdunde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Die zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazidim 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie is verpakt in een doorzichtig Ph.Eur.Type III glazen injectieflacon van 60 ml of 77 ml met een bromobutylrubber plug en een flip-off aluminium verzegeling.

Verpakkingen met 1, 5, 10, 25 of 50 injectieflacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle Glazidiminjectieflacons worden onder verlaagde druk afgeleverd. Wanneer de inhoud oplost, komt kooldioxide vrij en wordt de druk positief. Kleine belletjes kooldioxide in de gevormde oplossing kunnen genegeerd worden.

Instructies voor het oplossen

Zie de onderstaande tabel 7 en tabel 8 voor de toe te voegen volumina en de concentraties in de verkregen oplossing. Dit kan nuttig zijn als er kleine doseringen vereist zijn.

Tabel 7: Poeder voor oplossing voor injectie

Presentatie	Hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel (ml)	Concentratie bij benadering (mg/ml)
2 g		
	intraveneuze bolus	10 ml
		170

Opmerking:

- Het eindvolume van de ceftazidimoplossing in het reconstitutiemiddel is hoger als gevolg van de verplaatsingsfactor van het geneesmiddel. Dit resulteert in een concentratie in mg/ml zoals getoond in bovenstaande tabel.

Tabel 8: Poeder voor oplossing voor infusie

Presentatie	Hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel (ml)	Concentratie bij benadering (mg/ml)
2 g		
	intraveneuze infusie	50 ml*
		40

* De toevoeging dient in twee stappen plaats te vinden

Opmerking:

- Het eindvolume van de ceftazidimoplossing in het reconstitutiemiddel is hoger als gevolg van de verplaatsingsfactor van het geneesmiddel. Dit resulteert in een concentratie in mg/ml zoals getoond in bovenstaande tabel.

De oplossingen variëren in kleur van lichtgeel tot amberkleurig, afhankelijk van de concentratie, het oplosmiddel en de omstandigheden waaronder ze bewaard worden. Binnen de gestelde aanbevelingen wordt de werkzaamheid van het product door dergelijke kleurvariaties niet nadelig beïnvloed.

Ceftazidim met concentraties tussen 1 mg/ml en 40 mg/ml is verenigbaar met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- M/6 natriumlactaatoplossing
- samengestelde natriumlactaatoplossing (Hartmann's oplossing)
- 5% glucoseoplossing
- 0,225% natriumchloride- en 5% glucoseoplossing
- 0,45% natriumchloride- en 5% glucoseoplossing
- 0,9% natriumchloride- en 5% glucoseoplossing
- 0,18% natriumchloride- en 4% glucoseoplossing
- 10% glucoseoplossing
- Dextran 40-oplossing 10% in 0,9% natriumchlorideoplossing
- Dextran 40-oplossing 10% in 5% glucoseoplossing
- Dextran 70-oplossing 6% in 0,9% natriumchlorideoplossing
- Dextran 70-oplossing 6% in 5% glucoseoplossing

Ceftazidim in concentraties tussen 0,05 mg/ml en 0,25 mg/ml is verenigbaar met intraperitoneale dialysevloeistof (lactaat).

Reconstitutie van oplossingen voor bolusinjecties

1. Steek de naald van de spuit door de stop van de injectieflacon en voeg de aanbevolen hoeveelheid oplosmiddel toe. Het vacuüm vergemakkelijkt de toevoeging van het oplosmiddel. Trek de naald er vervolgens uit.
2. Schud om de inhoud op te lossen. Hierbij komt kooldioxide vrij. Er wordt in circa 1-2 minuten een heldere oplossing verkregen.
3. Houd de injectieflacon ondersteboven. Steek de naald door de stop van de injectieflacon met de zuiger van de spuit helemaal ingedrukt. Zuig de gehele oplossing op in de spuit (de druk in de injectieflacon vergemakkelijkt het opzuigen). Let erop dat de naald in de oplossing blijft en niet boven de vloeistofspiegel uitsteekt. De opgezogen oplossing kan belletjes kooldioxide bevatten; deze belletjes kunnen genegeerd worden.

Deze oplossingen kunnen direct in de ader worden gegeven of worden toegediend via de slang van een infusieset als de patiënt parenterale vloeistoffen krijgt. Ceftazidim is verenigbaar met de hierboven vermelde intraveneuze vloeistoffen.

Reconstitutie van oplossingen voor intraveneuze infusie vanuit ceftazidim injectie in standaard injectieflacon presentatie (mini-zakje of type buret set)

Bereid deze oplossingen met gebruik van 50 ml van een verenigbaar oplosmiddel (hierboven vermeld), die volgens onderstaande instructie in TWEE stappen wordt toegevoegd.

1. Steek de naald van de spuit door de stop van de injectieflacon en voeg 10 ml diluens toe.
2. Trek de naald er vervolgens uit en schud de injectieflacon om een heldere oplossing te krijgen.
3. Gebruik geen ontluchtingsnaald totdat het product opgelost is. Steek daarna een ontluchtingsnaald door de stop van de injectieflacon om de druk binnenin te verminderen.
4. Breng de gereconstitueerde oplossing over in de uiteindelijke toedieningsset (bijvoorbeeld een mini-zakje of een type buret set) waarbij een volume van minstens 50 ml gemaakt moet worden en dien dit toe als intraveneuze infusie over een periode van 15 tot 30 minuten.

Opmerking: om de steriliteit van het product te bewaren is het belangrijk dat de ontluchtingsnaald niet door de stop van de injectieflacon wordt gestoken voordat het product opgelost is.

Eventuele resten van de antibioticumoplossing dienen te worden vernietigd.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE168113

Luxembourg :

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen : 2008029694

Nationaal nummer: 1*1 fles 2 g : 0211215

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 1984

Datum van laatste verlenging: 12 oktober 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024