

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fortum 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie
Fortum 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie
Fortum 2000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fortum 500 mg

Elke injectieflacon bevat 500 mg ceftazidim (als pentahydraat) met natriumcarbonaat (118 mg per gram ceftazidim).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 26 mg (1,15 mmol) natrium.

Fortum 1000 mg

Elke injectieflacon bevat 1.000 mg ceftazidim (als pentahydraat) met natriumcarbonaat (118 mg per gram ceftazidim).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 52 mg (2,3 mmol) natrium.

Fortum 2000 mg

Elke injectieflacon bevat 2.000 mg ceftazidim (als pentahydraat) met natriumcarbonaat (118 mg per gram ceftazidim).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 104 mg (4,6 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

500 mg poeder voor oplossing voor injectie

Poeder voor oplossing voor injectie
Injectieflacons die een wit tot crème steriel poeder bevatten.

1.000 mg poeder voor oplossing voor injectie

Poeder voor oplossing voor injectie
Injectieflacons die een wit tot crème steriel poeder bevatten.

2.000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Injectieflacons die een wit tot crème steriel poeder bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fortum is aangewezen voor de behandeling van onderstaande infecties bij 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 (continue ambulante peritoneale dialyse)

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 de rubrieken 4.4 en 5.1).

De toediening van ceftazidim moet worden gecombineerd met andere antibacteriële middelen bij de behandeling van infecties die waarschijnlijk worden veroorzaakt door een mengsel van gevoelige en resistente soorten bacteriën.

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 \geq 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 transuretrale 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 gram elke 8 uur
Maligne otitis externa	
<i>Continu infuus</i>	
Infectie	Toe te dienen dosering
Febriële neutropenie	Oplaaddosis van 2 gram, gevolgd door een continu infuus van 4 tot 6 gram elke 24 uur ¹
Nosocomiale pneumonie	
Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
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	
¹ Bij volwassenen met een normale nierfunctie is 9 gram per 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.	

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 gram per dag
	Chronisch etterende otitis media	
	Maligne otitis externa	
	Kinderen met neutropenie	150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 gram per dag
	Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
	Bacteriële meningitis	
	Bacteriëmie*	
	Bot- en gewrichtsinfecties	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doseringen, maximaal 6 gram per 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 gram per 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	
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 geassocieerd met, of wanneer de verdenking bestaat geassocieerd te zijn met, één van de infecties beschreven in rubriek 4.1.		

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Met het oog op de leeftijdsgerelateerde 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 ook rubriek 5.2). Het 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 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 Fortum 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 Fortum (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 moet de doseringsfrequentie 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.

Tabel 4: Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Fortum 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. Het klinisch nauwkeurig volgen van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Kinderen < 40 kg

De veiligheid en werkzaamheid van Fortum, 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 tabellen 5 & 6, 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 intensivereafdeling ondergaan: dagelijks 1 gram als een eenmalige dosering of verdeeld over de dag. 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 5 & 6 gevolgd te worden.

Tabel 5: Continue venoveneuze hemofiltratie doseringsrichtlijnen

Overgebleven 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: Continue venoveneuze hemodialyse doseringsrichtlijnen

Overgebleven 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	1.000
15	500	750	750	750	750	1.000
20	750	750	1.000	750	750	1.000

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.

Fortum 500 mg dient als intraveneuze injectie 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. Fortum oplossingen kunnen direct in de ader gegeven worden. De standaard aanbevolen wijze van toediening is door een intraveneuze intermitterende injectie. Intramusculaire toediening moet alleen overwogen worden wanneer de intraveneuze weg niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

Fortum 1000 mg 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. Fortum 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.

Fortum 2000 mg dient als intraveneuze injectie of als intraveneus infuus toegediend te worden. Fortum 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ceftazidim, voor antibiotica uit de cefalosporinegroep of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere overgevoelighedsreactie (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-lactam antibiotica zijn ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties gemeld. Wanneer er sprake is van ernstige overgevoelighedsreacties 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 overgevoelighedsreacties 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.

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 (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 informatie over de prevalentie van ESBL-producerende organismen meegenomen worden wanneer gekozen wordt voor een behandeling met ceftazidim.

Pseudomembraneuze colitis

Van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief ceftazidim, is gemeld dat ze zijn geassocieerd met colitis en pseudomembraneuze colitis. 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 geleide 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 geëigende maatregelen noodzakelijk maken. Regelmatige beoordeling van de toestand van de patiënt is noodzakelijk.

Interacties met testen en bepalingen

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.

Natriuminhoud

Belangrijke informatie over één van de hulpstoffen van Fortum:

500 mg poeder voor oplossing voor injectie

Fortum 500 mg bevat 26 mg (1,15 mmol) natrium per injectieflacon.

1.000 mg poeder voor oplossing voor injectie

Fortum 1000 mg bevat 52 mg (2,3 mmol) natrium per injectieflacon.

2.000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Fortum 2000 mg bevat 104 mg (4,6 mmol) natrium per injectieflacon.

Hier moet rekening mee gehouden worden bij patiënten die op een natriumbepoort dieet 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 en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Fortum 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 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 systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende frequentie.

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

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ en $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan op grond van 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>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
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	maculopapulaire of urticariële rash	pruritus		toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson syndroom erythema multiforme angio-oedeem eosinofilie en systemische symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ⁴)
<u>Nier- en urinegewaandoeningen</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 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 Fortum 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 meldingen geweest waarbij DRESS in verband is gebracht 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering van cefalosporinen 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), waardoor de bacteriële cel in ontbinding gaat en sterft.

Farmacokinetische/farmacodynamische 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 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 breedspectrum 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
<i>Non-species gerelateerde breekpunten</i> 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 ten minste enige soorten van infecties twijfelachtig is.

<u>Species die meestal 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</i> spp. (andere) <i>Providencia</i> spp.
<u>Species waarvoor verworven resistentie een probleem zou kunnen zijn</u>
<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Klebsiella</i> spp. (andere) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> ** <i>Viridans</i> groep <i>streptococcus</i>
<u>Grampositieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Intrinsiek resistente organismen</u>
<u>Grampositieve aerobe bacteriën:</u> <i>Enterococcus</i> spp. inclusief <i>Enterococcus faecalis</i> en <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampositieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatieve anaerobe bacteriën:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (voornamelijk stammen van <i>Bacteroides fragilis</i> zijn resistent).
<u>Andere:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
<p>*<i>S. aureus</i> stammen die meticilline-gevoelig zijn, worden beschouwd een intrinsiek 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 1.000 mg ceftazidim worden snel piekplasmaniveaus van respectievelijk 18 mg/l en 37 mg/l bereikt. Vijf minuten na een intraveneuze bolusinjectie van 500 mg, 1.000 mg of 2.000 mg zijn de plasmaniveaus respectievelijk 46 mg/l, 87 mg/l en 170 mg/l. Wanneer een eenmalige dosering tussen 500 en 2.000 mg 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 meninges 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 2.000 mg 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 2.000 mg bij oudere patiënten van 80 jaar of ouder.

Pediatrische patiënten

Bij zowel te vroeg als op tijd geboren neonaten is 4,5 tot 7,5 uur na doseringen van 25 tot 30 mg/kg de halfwaardetijd van ceftazidim 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 (watervrij steriel)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Fortum is in natriumbicarbonaat voor injectie minder stabiel dan in andere intraveneuze vloeistoffen. Daarom wordt niet aanbevolen om deze oplossing te verdunnen. Fortum en aminoglycosiden mogen niet in dezelfde infusieset of injectiespuit met elkaar worden vermengd. Indien vancomycine wordt toegevoegd aan ceftazidim in een oplossing kan neerslagvorming optreden. Daarom verdient het aanbeveling de toedieningssets en de intraveneuze lijnen door te spoelen tussen de toediening van beide stoffen.

6.3 Houdbaarheid

500 mg, 1.000 mg poeder voor oplossing voor injectie, 2.000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

3 jaar

Na reconstitutie:

Chemische en in-use fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 6 dagen bij 4°C en 9 uur bij 25°C.

Vanuit een microbiologisch standpunt gezien moet de gereconstitueerde oplossing direct worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, zijn de in-use bewaartijden en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, mits reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Na verdunning:

Chemische en in-use fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 6 dagen bij 4°C en 9 uur bij 25°C.

Vanuit een microbiologisch standpunt gezien moet de gereconstitueerde en verdunde oplossing direct worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, zijn de in-use bewaartijden en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, mits reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

500 mg en 1.000 mg oplossing voor injectie, 2.000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke 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

500 mg poeder voor oplossing voor injectie

Fortum 500 mg poeder voor oplossing voor injectie is verpakt in een kleurloze Ph.Eur. type III glazen injectieflacon van 17 ml met een broombutylrubberen stop en een flip-off aluminium afsluitring.

Verpakkingen van 1, 5 of 10 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

1.000 mg poeder voor oplossing voor injectie

Fortum 100 mg poeder voor oplossing voor injectie of is verpakt in een kleurloze Ph.Eur. type III glazen injectieflacon van 17 ml of 26 ml met een broombutylrubberen stop en een flip-off aluminium afsluitring.

Verpakkingen van 1, 5, 10, 50 of 100 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

2.000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Fortum 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie is verpakt in een kleurloze Ph.Eur. type III glazen injectieflacon van 60 ml of 77 ml met een broombutylrubberen stop en een flip-off aluminium afsluitring.

Verpakkingen van 1, 5, 10, 25 of 50 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle Fortum injectieflacons worden onder verlaagde druk gesloten en als zodanig afgeleverd. Als 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 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 diluens (ml)	Concentratie bij benadering (mg/ml)
500 mg			
500 mg	intramusculair	1,5 ml	260
	intraveneuze bolus	5 ml	90
1.000 mg			
1.000 mg	intramusculair	3 ml	260
	intraveneuze bolus	10 ml	90
2.000 mg			
2.000 mg	intraveneuze bolus	10 ml	170

Opmerking:

- Het uiteindelijke volume van de ceftazidim-oplossing in het reconstitutiemedium wordt verhoogd door de verdringingsfactor van het geneesmiddel; dit resulteert in de opgesomde concentraties in mg/ml zoals die in de bovenstaande tabel zijn weergegeven.

Tabel 8: poeder voor oplossing voor infusie

Presentatie		Hoeveelheid toe te voegen diluens (ml)	Concentratie bij benadering (mg/ml)
1.000 mg			
1.000 mg	intraveneuze infusie	50 ml*	20
2.000 mg			
2.000 mg	intraveneuze infusie	50 ml*	40

* De toevoeging dient in twee stappen plaats te vinden.

Opmerking:

- Het uiteindelijke volume van de ceftazidim-oplossing in het reconstitutiemedium wordt verhoogd door de verdringingsfactor van het geneesmiddel; dit resulteert in de opgesomde concentraties in mg/ml zoals die in de bovenstaande tabel zijn weergegeven.

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).

Ceftazidim kan in concentraties zoals gespecificeerd in tabel 7 voor intramusculaire toediening worden gemengd met 0,5% of 1% lidocaïne-HCl voor injectie.

De inhoud van een 500 mg injectieflacon ceftazidim voor injectie, verdund met 1,5 ml water voor injectie, kan worden toegevoegd aan metronidazolinjectie (500 mg in 100 ml) met behoud van beider werkzaamheid.

500 mg, 1.000 mg poeder voor oplossing voor injectie, 2.000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie:

Bereiding van oplossingen voor bolusinjecties

1. Steek de naald van de spuit door de stop van de injectieflacon en voeg de geadviseerde hoeveelheid diluens toe. Het vacuüm vergemakkelijkt de toevoeging van het diluens. 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 gebruikte intraveneuze vloeistoffen.

1.000 mg poeder voor oplossing voor injectie, 2.000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

Bereiding van oplossingen voor intraveneuze infusie vanuit ceftazidim injectie in standaard injectieflacon presentatie (mini-zakje of buretachtige set).

Bereid deze oplossingen met gebruik van totaal 50 ml (voor injectieflacons van 1.000 mg en 2.000 mg) van een verenigbaar diluens (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 aan de injectieflacons van 1.000 mg en 2.000 mg.
2. Trek de naald er vervolgens uit en schud de injectieflacon om een heldere oplossing te krijgen.

3. Gebruik geen ontluichtingsnaald totdat het product opgelost is. Steek daarna een ontluichtingsnaald 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 buret-achtige set) waarbij een volume van ten minste 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 ontluichtingsnaald niet door de stop van de injectieflacon wordt gestoken voordat het product opgelost is.

Alle overgebleven antibioticum bevattende oplossing moet worden weggegooid.

Uitsluitend 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

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
030-6938100
ninfo@gsk.com

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

Fortum 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie	RVG 12847
Fortum 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie	RVG 10540
Fortum 2000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 12848

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 mei 1985
Datum van laatste verlenging: 23 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 6.1, 6.3, 6.4-6.6: 7 juni 2016