SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftazidim MIP 1 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie (IM/IV)
Ceftazidim MIP 2 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie (IV)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftazidim MIP 1 g: 1 injectieflacon bevat 1 g ceftazidim (als pentahydraat).
Ceftazidim MIP 2 g: 1 injectieflacon bevat 2 g ceftazidim (als pentahydraat).

Hulpstof met bekend effect:
Ceftazidim MIP 1 g: Natriumcarbonaat, overeenkomend met ongeveer 52 mg natrium per injectieflacon
Ceftazidim MIP 2 g: Natriumcarbonaat, overeenkomend met ongeveer 104 mg natrium per injectieflacon
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ceftazidim MIP 1 g: Poeder voor oplossing voor injectie of infusie (IM/IV)
Ceftazidim MIP 2 g: Poeder voor oplossing voor injectie of infusie (IV)
Wit of lichtgeel poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftazidim MIP is geïndiceerd 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 (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 ≥ 40 kg

Intermitterende toediening	
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	
Continu infuus	
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	
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/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*

Intermitterende toediening		
	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	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 g/dag
	Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
	Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
Continu infuus		
	Febriele 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	
Neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden	*Infectie*	*Gebruikelijke dosering*
Intermitterende toediening		
	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 ceftazidim, 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 Ceftazidim MIP bij verminderde nierfunctie – intermitterend infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	**Serumcreatinine (bij benadering) µmol/l (mg/dl)**	**Aanbevolen eenheidsdosering van ceftazidim (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) µmol/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 Ceftazidim MIP bij verminderde nierfunctie – continu infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	**Serum creatinine (bij benadering) µmol/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 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 onderstaande tabel, 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 op een intensivecareafdeling 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 gevolgd te worden.

Tabel 5: Continue venoveneuze hemofiltratie doseringsrichtlijnen

Overgebleven nierfunctie (creatineklaring 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 (creatineklaring 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
Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Ceftazidim MIP 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. Ceftazidim MIP 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.

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.

Voor instructies over reconstitutie 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 in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere 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-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 cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze 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.

Spectrum van activiteit
Ceftazidim heeft een beperkt spectrum van antibacteriéle 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
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 *Clostridioides 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 Ceftazidim MIP:
Ceftazidim MIP 1 g bevat circa 52 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,6 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
Ceftazidim MIP 2 g bevat circa 104 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,2 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
Hier moet rekening mee gehouden worden bij patiënten die op een natriumbeperkt 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).

Ceftazidim MIP 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 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**
Infecties en parasitaire aandoeningen		candidiasis (inclusief vaginitis en orale spruw)		
Bloed- en lymfestelsel-	eosinofilie trombocytose	neutropenie leukopenie		agranulocytose hemolytische

aandoeningen		trombocytopenie		anemie lymfocytose
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylaxie (inclusief bronchospasme en/of hypotensie) (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn duizeligheid		neurologische verschijnselen[1] paresthesie
Bloedvat-aandoeningen	flebitis of tromboflebitis bij intraveneuze toediening			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree	met antibiotica geassocieerde diarree en colitis[2] (zie rubriek 4.4) abdominale pijn misselijkheid braken		nare smaak in de mond
Lever- en galaandoeningen	voorbijgaande verhogingen van één of meer leverenzymen[3]			geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen	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], acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urineweg-aandoeningen		voorbijgaande verhogingen van bloed ureum, bloed ureum stikstof en/of serumcreatinine	interstitiële nefritis acuut nierfalen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornisssen	pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie	koorts		
Onderzoeken	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 ceftazidim niet conform de nierfunctie was gereduceerd.
[2] Diarree en colitis kunnen verband hebben met *Clostridioides difficile* en kunnen zich manifesteren als pseudomembraneuze colitis.
[3] ALAT (SGPT), ASAT (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 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 categorie: 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 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.

Gevoeligheidstestbreekpunten
Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor ceftazidim interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:
<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

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.

Species die normalerwijs gevoelig zijn
Grampositieve aerobe bacteriën: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gramnegatieve aerobe bacteriën: *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (andere) *Providencia* spp.
Species waarvoor verworven resistentie een probleem zou kunnen 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: Enterococci inclusief *Enterococcus faecalis* en *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
Grampositieve anaerobe bacteriën: *Clostridioides difficile*
Gramnegatieve anaerobe bacteriën:

Bacteroides spp. (voornamelijk stammen van *Bacteroides fragilis* zijn resistent).
Andere: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
* *S. aureus* stammen die meticilline-gevoelig zijn, worden beschouwd een intrinsiek lage gevoeligheid voor ceftazidim te 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. 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 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
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

Geen bijzonderheden.

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Ceftazidim is minder stabiel in injecties van natriumbicarbonaat dan andere intraveneuze vloeistoffen. Het wordt niet aanbevolen als verdunningsvloeistof.
Ceftazidim en aminoglycosiden mogen niet in dezelfde toedieningsset of spuit worden gemengd.
Precipitaat is gemeld bij toevoeging van vancomycine aan ceftazidim in een oplossing. Het is raadzaam om toedieningssets en intraveneuze lijnen te spoelen tussen de toediening van deze twee middelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Houdbaarheid van de bereide oplossing
De chemische en fysieke stabiliteit van de bereide oplossing is aangetoond voor 6 uur bij 25 °C en voor 12 uur bij 2-8 °C. Na reconstitutie met lidocaïne moet het product onmiddellijk (binnen 2 uur) worden gebruikt. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ceftazidim MIP 1 g: Poeder in kleurloze glazen injectieflacons van 15 ml (type I), afgesloten met een stopper van broombutylrubber (type I) en een blauwe aluminium klikdop.
Ceftazidim MIP 2 g: Poeder in kleurloze glazen injectieflacons van 50 ml (type II), afgesloten met een stopper van broombutylrubber (type I) en een blauwe aluminium klikdop.

Verpakkingsgrootten: Verpakkingen met 1, 5 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Als het product 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 voor de toe te voegen volumes en de concentraties in de verkregen oplossing. Dit kan nuttig zijn als kleine doseringen vereist zijn.

Inhoud injectieflacons		**Hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel (ml)**	**Concentratie bij benadering (mg/ml)**
1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
1 g	intramusculair	3 ml	260
	intraveneuze bolus	10 ml	90
	intraveneuze infusie	50 ml*	20
2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie			
2 g	intraveneuze bolus	10 ml	170
	intraveneuze infusie	50 ml*	40
* Opmerking: de toevoeging dient in twee stappen plaats te vinden			

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.

Verenigbaarheid met intraveneuze vloeistoffen
De volgende oplosmiddelen zijn geschikt voor bereiding van de oplossing:
- water voor injecties
- Glucoseoplossing 50 mg/ml (5%)
- Natriumchloride oplossing 9 mg/ml (0,9%)

Ceftazidim kan voor intramusculaire toediening worden gemengd met 1% lidocaïne-HCl voor injectie.

<u>Bereiding van oplossingen voor bolusinjecties</u>
1. Steek de naald van de spuit door de stop van de injectieflacon en voeg de geadviseerde hoeveelheid oplosmiddel toe. 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 meest algemeen gebruikte intraveneuze vloeistoffen.

<u>Bereiding van oplossingen voor intraveneuze infusie</u>
Bereid deze oplossingen met gebruik van 50 ml van een verenigbaar oplosmiddel, 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 oplosmiddel 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 buretachtige set) waarbij een volume van 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.

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

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

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Duitsland
tel. 0049 (0) 6842 9609 0
fax 0049 (0) 6842 9609 355

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

Ceftazidim MIP 1 g: RVG 113969
Ceftazidim MIP 2 g: RVG 113970

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juni 2015
Datum van laatste verlenging: 12.februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1: 12 december 2024