

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftazidim hameln 500 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat ceftazidimpentahydraat equivalent aan 500 mg ceftazidim.

Hulpstof met bekend effect: elke injectieflacon bevat 25 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie

Wit of lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Nosocomiale pneumonie.
- Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose
- Bacteriële meningitis
- Chronische etterende otitis media
- Maligne otitis externa
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en 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 waarvan vermoed wordt dat die geassocieerd is met, een 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 perioperatieve profylaxe van urineweginfecties bij patiënten die een transurethrale resectie van de prostaat (TURP) ondergaan.

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

Ceftazidim dient samen met andere antibacteriële middelen te worden toegediend als het mogelijke bereik van veroorzakende bacteriën niet binnen het werkingsspectrum van ceftazidim valt.

Er dient rekening te worden gehouden 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	
<i>Infectie</i>	<i>Toe te dienen dosering</i>
Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	100 tot 150 mg/kg/dag elke 8 uur, maximaal 9 g per dag ¹
Febriële neutropenie	2 g elke 8 uur
Nosocomiale pneumonie	
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	
Bot- en gewrichtsinfecties	1-2 g elke 8 uur
Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
Gecompliceerde urineweginfecties	1-2 g elke 8 uur of 12 uur
Perioperatieve profylaxe bij transuretrale resectie van de prostaat (TURP)	1 g bij inductie van de anesthesie, en een tweede dosis bij verwijdering van de katheter
Chronische etterende otitis media	1 g tot 2 g elke 8 uur
Maligne otitis externa	
Continu infuus	
<i>Infectie</i>	<i>Toe te dienen dosering</i>
Febriële neutropenie	Oplaaddosis van 2 g, gevolgd door een continu infuus van 4 tot 6 g elke 24 uur ¹
Nosocomiale pneumonie	
Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
Bacteriële meningitis	
Bacteriëmie*	
Bot- en gewrichtsinfecties	
Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
¹ Bij volwassenen met een normale nierfunctie is 9 g/dag gebruikt zonder dat er bijwerkingen optraden.	
* Bij associatie met, of verdenking van associatie met, een van de infecties vermeld in rubriek 4.1.	

Tabel 2. Kinderen < 40 kg

<i>Zuigelingen en peuters > 2 maanden en kinderen < 40 kg</i>	<i>Infectie</i>	<i>Gebruikelijke dosering</i>
Intermitterende toediening		
	Gecompliceerde urineweginfecties	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doses, maximaal 6 g/dag
	Chronische etterende otitis media	
	Maligne otitis externa	
	Kinderen met neutropenie	150 mg/kg/dag verdeeld over drie doses, maximaal 6 g/dag
	Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
	Bacteriële meningitis	
	Bacteriëmie*	
	Bot- en gewrichtsinfecties	100-150 mg/kg/dag verdeeld over drie doses, maximaal 6 g/dag
	Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD		
Continu infuus		
	Febriële neutropenie	Oplaaddosis van 60-100 mg/kg gevolgd door een continu infuus van 100-200 mg/kg/dag, maximaal 6 g/dag
	Nosocomiale pneumonie	
	Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose	
	Bacteriële meningitis	
	Bacteriëmie*	
	Bot- en gewrichtsinfecties	
	Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
	Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD	
<i>Neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden</i>	<i>Infectie</i>	<i>Gebruikelijke dosering</i>
Intermitterende toediening		
	Meeste infecties	25-60 mg/kg/dag verdeeld over twee doses 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. * Bij associatie met, of verdenking van associatie met, een van de infecties vermeld in rubriek 4.1.		

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Vanwege de leeftijdsgerelateerde klaring van ceftazidim bij oudere patiënten, mag de dagelijkse dosering normalerwijs niet hoger zijn dan 3 g bij personen ouder dan 80 jaar.

Verminderde leverfunctie

De beschikbare gegevens duiden er niet op 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). Nauwkeurige klinische opvolging van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

Ceftazidim wordt in onveranderde vorm uitgescheiden door de nieren. Daarom dient bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering verlaagd te worden (zie ook rubriek 4.4).

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

Tabel 3.: Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Ceftazidim hameln bij verminderde nierfunctie – intermitterend infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring [ml/min]	Serumcreatinine (bij benadering) [μ mol/l] (mg/dl)	Aanbevolen eenheidsdosering van Ceftazidim hameln [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% worden verhoogd of moet de doseringsfrequentie worden verhoogd.

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

Kinderen < 40 kg

Creatinineklaring [ml/min]**	Serumcreatinine (bij benadering)* [μ 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.
** Geschat op basis van het lichaamsoppervlak, of gemeten.

Nauwkeurige klinische opvolging van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Tabel 4.: Aanbevolen onderhoudsdoseringen van Ceftazidim hameln bij verminderde nierfunctie – continu infuus

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring [ml/min]	Serumcreatinine (bij benadering) [μmol/l] (mg/dl)	Doseringsfrequentie [per aantal uren]
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Oplaaddosis van 2 g, gevolgd door 1 g tot 3 g per 24 uur
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Oplaaddosis van 2 g, gevolgd door 1 g per 24 uur
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Niet geëvalueerd

Voorzichtigheid is geboden bij het kiezen van de dosering. Nauwkeurige klinische opvolging van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Kinderen < 40 kg

De veiligheid en werkzaamheid van Ceftazidim hameln toegediend als continu infuus aan kinderen < 40 kg met een verminderde nierfunctie, is niet vastgesteld. Nauwkeurige klinische opvolging 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 vetvrije lichaamsgewicht.

Hemodialyse

De serumhalfwaardetijd gedurende hemodialyse varieert van 3 tot 5 uur.

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

Peritoneale dialyse

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

In aanvulling op intraveneus 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 intensievecareafdeling: dagelijks 1 g als een eenmalige dosering of verspreid over meerdere doseringen. Bij low-flux hemofiltratie dient de doseringsaanbeveling bij een verminderde nierfunctie gevolgd te worden.

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

Tabel 5. Doseringrichtlijnen bij continue venoveneuze hemofiltratie

Resterende nierfunctie (creatinineklaring in 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 in 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 hangt af van de ernst, de gevoeligheid van het pathogeen, de plaats en het type van de infectie en van de leeftijd en nierfunctie van de patiënt.

Ceftazidim hameln 500 mg moet worden toegediend door intraveneuze injectie of door diepe intramusculaire injectie. De aanbevolen intramusculaire injectieplaatsen zijn de bovenste buitenkwadrant van de *gluteus maximus* of het laterale deel van de dij. Oplossingen van Ceftazidim hameln kunnen direct in de ader worden gegeven. De standaard aanbevolen wijze van toediening is door een intraveneuze intermitterende injectie. Intramusculaire toediening moet alleen overwogen worden wanneer intraveneuze toediening niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

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

Een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bv. een anafylactische reactie) voor enig ander bètalactamantibioticum (penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Zoals bij alle bètalactamantibiotica 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.

Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet worden vastgesteld of de patiënt in het verleden overgevoeligheidsreacties heeft gehad op ceftazidim, op andere cefalosporines of op andere bètalactamantibiotica. Voorzichtigheid moet worden betracht als ceftazidim wordt gegeven aan patiënten die eerder een niet ernstige overgevoeligheidsreactie op andere bètalactamantibiotica hebben gehad.

Werkingspectrum

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

Pseudomembraneuze colitis

Met antibacteriële middelen geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld voor bijna alle antibacteriële middelen, inclusief ceftazidim. De ernst hiervan kan variëren van mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk deze diagnose te overwegen wanneer een patiënt diarree krijgt 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 worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, moeten niet worden gegeven.

Nierfunctie

Gelijktijdige behandeling met hoge doses cefalosporines en nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden of sterke diuretica (bv. furosemide), kunnen de nierfunctie nadelig beïnvloeden.

Ceftazidim wordt via de nieren uitgescheiden; daarom moet de dosering worden verlaagd afhankelijk van de mate van vermindering van de nierfunctie. Zowel de veiligheid als werkzaamheid moet nauwkeurig worden gevolgd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Neurologische verschijnselen zijn incidenteel gemeld wanneer de dosering niet verlaagd werd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Huidreacties

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

Overgroei van niet-gevoelige organismen

Langdurig gebruik kan resulteren in de overgroei van niet-gevoelige organismen (bv. *Enterococci*, schimmels). Dit kan het staken van de therapie of het nemen van geschikte maatregelen noodzakelijk maken. Regelmatige beoordeling van de toestand van de patiënt is essentieel.

Interacties met tests en assays

Ceftazidim heeft geen invloed op glucosurietesten op basis van enzymen. 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 in verband met het gebruik van ceftazidim wordt gezien bij circa 5% van de patiënten. Dit kan invloed hebben op de kruisproef in geval van bloedtransfusie.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 25 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,25% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel wordt alleen toegediend na reconstitutie - zie rubriek 6.6.

Bij het berekenen van het totale natriumgehalte van de bereide verdunning van het product moet rekening worden gehouden met het natriumgehalte van het verdunningsmiddel. Raadpleeg de productkenmerken van het gebruikte verdunningsmiddel voor gedetailleerde informatie over het natriumgehalte van de oplossing die wordt gebruikt om het product te verdunnen.

Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden bij personen die een zoutarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd met probenecide en furosemide.

Gelijktijdig gebruik van hoge doses met nefrotoxische geneesmiddelen kan de nierfunctie nadelig beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Chlooramfenicol vertoont *in vitro* antagonisme met ceftazidim en andere cefalosporines. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Indien gelijktijdige toediening van ceftazidim met chlooramfenicol wordt overwogen, moet echter rekening worden gehouden met de mogelijkheid van antagonisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ceftazidim bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Ceftazidim hameln mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het voordeel groter is dan het mogelijke risico.

Borstvoeding

Ceftazidim wordt in geringe hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doseringen ceftazidim worden geen effecten verwacht op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Ceftazidim kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (bv. duizeligheid) die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest gebruikelijke 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 een positieve Coombstest.

Gegevens van gesponsorde en niet-gesponsorde klinische onderzoeken 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 postmarketinggegevens en geven niet zozeer de werkelijke frequentie als wel de meldingsfrequentie aan. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. Voor de classificatie van de frequenties is de volgende conventie gebruikt:

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)

Systeem/orgaan- klasse	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candidiasis (inclusief vaginitis en orale spruw)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie Trombocytose	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie		Agranulocytose Hemolytische 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) Buikpijn Misselijkheid Braken		Nare smaak in de mond
Lever- en galaandoeningen	Tijdelijke verhoging van een of meer leverenzymen ³			Geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Maculo-papulaire of urticariële huiduitslag	Pruritus		Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson-syndroom Erythema multiforme Angio-oedeem Geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁴ Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urineweg-aandoeningen		Tijdelijke verhogingen van bloedureum, bloedureumstikstof en/of serumcreatinine	Interstitiële nefritis Acuut nierfalen	

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie	Koorts		
Onderzoeken	Positieve Coombstest ⁵			

¹ Er zijn meldingen geweest van neurologische verschijnselen inclusief tremor, myoclonie, convulsies, encefalopathie en coma bij patiënten met een verminderde nierfunctie bij wie de dosis ceftazidim niet afdoende werd verlaagd.

² Diarree en colitis kunnen verband houden met *Clostridioides difficile* en kunnen zich manifesteren als pseudomembraneuze colitis.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalische fosfatase.

⁴ Er zijn zeldzame gevallen gemeld van DRESS 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering kunnen optreden wanneer de dosering niet afdoende verlaagd wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Serumspiegels van ceftazidim kunnen door hemodialyse of peritoneale dialyse worden verlaagd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, cefalosporines van de derde generatie, ATC-code: J01DD02

Werkingsmechanisme

Ceftazidim remt de bacteriële celwandsynthese nadat het zich bindt aan penicilline bindende eiwitten (PBP's). Dit leidt tot onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan), wat resulteert in de afbraak en dood van de bacteriële cel.

Farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) relatie

Voor cefalosporines is aangetoond dat de belangrijkste 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 voor individuele doelsoorten blijft (d.w.z. %T>MRC).

Resistentiemechanisme

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

- hydrolyse door bètalactamasen; ceftazidim kan doeltreffend worden gehydrolyseerd door extended-spectrum-bètalactamasen (ESBL's), inclusief de SHV-familie van ESBL's, en door

- AmpC-enzymen, die kunnen worden geïnduceerd of waarvan de productie kan worden geactiveerd door stabiele derepressie bij sommige aerobe gramnegatieve bacteriesoorten;
- vermindering van de affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor ceftazidim;
- ondoordringbaarheid van de buitenmembraan, waardoor ceftazidim minder gemakkelijk toegang krijgt tot de penicillinebindende eiwitten in gramnegatieve micro-organismen;
- bacteriële effluxpompen.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (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 voor bepaalde soorten zowel geografisch als in de tijd variëren. Lokale informatie over resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale resistentieprevalentie zodanig is dat het nut van ceftazidim bij ten minste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

Soorten die gewoonlijk gevoelig zijn
<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.</i> (overige) <i>Providencia spp.</i>
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gramnegatieve aerobe bacteriën</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (overige) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositieve aerobe bacteriën</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{ff} <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Grampositieve anaerobe bacteriën</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gramnegatieve anaerobe bacteriën</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Intrinsiek resistente organismen

<u>Grampositieve aerobe bacteriën</u> Enterokokken met inbegrip van <i>Enterococcus faecalis</i> en <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampositieve anaerobe bacteriën</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegatieve anaerobe bacteriën</u> <i>Bacteroides</i> spp. (vele stammen van <i>Bacteroides fragilis</i> zijn resistent)
<u>Overige</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[£] Van stammen van <i>S. aureus</i> die meticillinegevoelig zijn, wordt aangenomen dat ze een intrinsiek lage gevoeligheid voor ceftazidim hebben. Alle meticillineresistente stammen van <i>S. aureus</i> zijn resistent tegen ceftazidim. ^{££} Van stammen van <i>S. pneumoniae</i> die een gemiddelde gevoeligheid voor penicilline hebben 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 een 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 en 37 mg/l bereikt. Vijf minuten na een intraveneuze bolusinjectie van 500 mg, 1 g of 2 g zijn de plasmaniveaus respectievelijk 46, 87 en 170 mg/l. Bij een enkele dosering tussen 0,5 en 2,0 g is de kinetiek van ceftazidim lineair na intraveneuze of intramusculaire toediening.

Distributie

Minder dan 10% van ceftazidim bindt aan plasma-eiwitten. Concentraties die hoger zijn dan de MRC voor veelvoorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in weefsels, vloeistoffen en afscheidingen zoals bot, hart, gal, sputum, oogkamervocht, synoviale, pleurale en peritoneale vloeistoffen.

Ceftazidim passeert gemakkelijk de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk. De penetratie van de intacte bloedhersenbarrière is slecht, wat resulteert in lage ceftazidimspiegels in de cerebrospinale vloeistof (CSF) wanneer er geen ontsteking is. Bij hersenvliesontsteking worden echter concentraties van 4 tot 20 mg/l of hoger in de cerebrospinale vloeistof bereikt.

Biotransformatie

Ceftazidim wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na parenterale toediening nemen de plasmaniveaus af met een halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Ceftazidim wordt in onveranderde vorm 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 worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Een licht tot 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, zolang de nierfunctie niet verminderd was (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De waargenomen verminderde klaring bij oudere patiënten was met name het gevolg van een leeftijdsgerelateerde afname van de renale klaring van ceftazidim. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 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 de halfwaardetijd van ceftazidim 4,5 tot 7,5 uur langer na doseringen van 25 tot 30 mg/kg. Op een leeftijd van 2 maanden ligt de halfwaardetijd echter binnen het bereik voor 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 en reproductietoxiciteit. Onderzoek naar carcinogeniteit is niet uitgevoerd met ceftazidim.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ceftazidim is minder stabiel in een natriumbicarbonaatoplossing dan in andere intraveneuze vloeistoffen. Het wordt afgeraden als verdunningsmiddel.

Ceftazidim en aminoglycosiden mogen niet gemengd worden in dezelfde infusieset of injectiespuit. Er is neerslag gemeld bij toevoeging van vancomycine aan ceftazidim in een oplossing. De toedieningsset en intraveneuze toegang moeten daarom worden gespoeld tussen de toediening van deze twee geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 2 jaar

Na reconstitutie en verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C en 24 uur bij 2 tot 8°C. De gereconstitueerde en verdunde producten hoeven niet tegen licht te worden beschermd.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van reconstitutie en verdunning het risico van besmetting uitsluit.

Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met bromobutylrubberen stop en aluminium verzegeling of aluminium verzegeling met blauwe plastic flip-off dop. Elke verpakking bevat 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Injectieflacons met Ceftazidim hameln worden onder verlaagde druk geleverd. Als het product oplost, komt kooldioxide vrij en ontstaat een positieve druk. Kleine belletjes kooldioxide in de gevormde oplossing zijn geen probleem.

Instructies voor reconstitutie/verduunning:

Zie de tabel voor de toe te voegen volumes en de concentraties in de oplossing. Dit kan nuttig zijn als er kleine doseringen vereist zijn.

Vorm	Toedieningsweg	Hoeveelheid toe te voegen verdunningsmiddel [ml]	Concentratie ceftazidim bij benadering [mg/ml]
500 mg	intramusculaire injectie	1,5	260
	intraveneuze bolus	5	90

Opmerking:

Het resulterende volume van de oplossing van ceftazidim in het reconstitutiemedium wordt verhoogd door de verplaatsingsfactor van het geneesmiddel. Dit resulteert in de concentraties in mg/ml die in de bovenstaande tabel worden vermeld.

De oplossingen kunnen variëren in kleur van kleurloos tot lichtgeel, afhankelijk van de gebruikte concentratie en bewaaromstandigheden. Binnen de gestelde aanbevelingen wordt de werkzaamheid van het product door dergelijke kleurvariaties niet nadelig beïnvloed.

Aanbevolen verdunningsmedia zijn:

- 0,9% natriumchloride;
- 5% glucoseoplossing voor infusie;
- 5% glucose en 0,9% natriumchloride, 1:1;
- 5% glucose en 0,9% natriumchloride, 2:1;
- Ringeroplossing;
- Ringer-lactaatoplossing;
- water voor injectie.

Ceftazidim in concentraties tussen 1 mg/ml en 40 mg/ml is compatibel met de hierboven vermelde verdunningsmiddelen.

Ceftazidim kan worden gereconstitueerd voor intramusculair gebruik met 1% lidocaïnehydrochloride voor injecties.

Bereiding van oplossingen voor bolusinjectie

1. Steek de injectienaald door de afsluiting van de injectieflacon en injecteer het aanbevolen volume aan verdunningsmiddel. Het vacuüm kan helpen om het verdunningsmiddel naar binnen te laten stromen. Verwijder de injectienaald.
2. Schud om de inhoud op te lossen: er komt kooldioxide vrij en er wordt een heldere oplossing verkregen in ongeveer 1 tot 2 minuten.
3. Keer de injectieflacon om. Steek de naald van de spuit met geheel ingedrukte zuiger door de afsluiting van de injectieflacon en zuig het totale volume van de oplossing in de spuit (de druk in de injectieflacon kan helpen met het opzuigen). Zorg dat de naald in de oplossing blijft en niet in de ruimte boven de oplossing komt. De opgezogen oplossing kan kleine kooldioxidebelletjes bevatten; dat is geen probleem.

Deze oplossingen kunnen direct in de ader worden gegeven of worden toegediend via de slang van de infusieset wanneer de patiënt parenterale vloeistoffen ontvangt. Ceftriaxon is compatibel met de hierboven vermelde intraveneuze vloeistoffen.

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

RVG 133247

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST