SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftazidim Navamedic 500 mg poeder voor oplossing voor injectie
Ceftazidim Navamedic 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Ceftazidim Navamedic 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftazidim Navamedic 500 mg
Elke injectieflacon bevat 500 mg ceftazidim (als pentahydraat) met natriumcarbonaat (0,12 g per gram ceftazidim).

Hulpstof met bekend effect
Elke injectieflacon bevat ongeveer 26 mg natrium per injectieflacon.

Ceftazidim Navamedic 1 g
Elke injectieflacon bevat 1 g ceftazidim (als pentahydraat) met natriumcarbonaat (0,12 g per gram ceftazidim).

Hulpstof met bekend effect
Elke injectieflacon bevat ongeveer 52 mg natrium per injectieflacon.

Ceftazidim Navamedic 2 g
Elke injectieflacon bevat 2 g ceftazidim (als pentahydraat) met natriumcarbonaat (0,12 g per gram ceftazidim).

Hulpstof met bekend effect
Elke injectieflacon bevat ongeveer 104 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

500 mg
Poeder voor oplossing voor injectie

1 g en 2 g
Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Geel of geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Nosocomiale pneumonie
- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose
- Bacteriële meningitis
- Chronische suppuratieve otitis media

- Maligne otitis externa
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Bot- en gewrichtsinfecties
- Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten die continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan

De behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in verband met, of waarbij vermoed wordt dat deze verband houdt met een van de hierboven genoemde infecties.

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

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

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

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

De officiële richtlijnen voor het verantwoord gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 1: Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

<table>
<tr><td colspan="2">Intermitterende toediening</td></tr>
<tr><td>Infectie</td><td>Toe te dienen dosis</td></tr>
<tr><td>Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose</td><td>100-150 mg/kg/dag elke 8 uur, maximaal 9 g per dag[1]</td></tr>
<tr><td>Febriele neutropenie</td><td rowspan="4">2 g elke 8 uur</td></tr>
<tr><td>Nosocomiale pneumonie</td></tr>
<tr><td>Bacteriële meningitis</td></tr>
<tr><td>Bacteriëmie*</td></tr>
<tr><td>Bot- en gewrichtsinfecties</td><td rowspan="4">1-2 g elke 8 uur</td></tr>
<tr><td>Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen</td></tr>
<tr><td>Gecompliceerde intra-abdominale infecties</td></tr>
<tr><td>Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten die CAPD ondergaan</td></tr>
<tr><td>Gecompliceerde urineweginfecties</td><td>1-2 g elke 8 uur of elke 12 uur</td></tr>
<tr><td>Perioperatieve profylaxe voor transuretrale resectie van de prostaat (TURP)</td><td>1 g tijdens inductie van anesthesie en een tweede dosis wanneer de katheter wordt verwijderd</td></tr>
<tr><td>Chronische suppuratieve otitis media</td><td rowspan="2">1 g tot 2 g elke 8 uur</td></tr>
<tr><td>Maligne otitis externa</td></tr>
</table>

Continue infusie	
Infectie	**Toe te dienen dosis**
Febriele neutropenie Nosocomiale pneumonie Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose Bacteriële meningitis Bacteriëmie* Bot- en gewrichtsinfecties Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen Gecompliceerde intra-abdominale infecties Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten die CAPD ondergaan	Initiële dosis van 2 g, gevolgd door een continue infusie van 4 tot 6 g elke 24 uur.[1] De infusie van een dosis opgelost geneesmiddel mag niet langer duren dan 8 uur. (Zie rubriek 6.3.) Na reconstitutie moet daarom de dosis van de infusieoplossing binnen 8 uur worden toegediend.
[1] Bij volwassenen met een normale nierfunctie is 9 g/dag gebruikt zonder enige bijwerkingen. * Wanneer geassocieerd met, of wanneer een verband wordt vermoed met een van de infecties vermeld in rubriek 4.1.	

Tabel 2: Kinderen < 40 kg

Zuigelingen en kleuters > 2 maanden en kinderen < 40 kg	**Infectie**	**Gebruikelijke dosis**
Intermitterende toediening		
	Gecompliceerde urineweginfecties Chronische suppuratieve otitis media Maligne otitis externa	100-150 mg/kg/dag verdeeld over 3 doses, maximaal 6 g/dag
	Kinderen met neutropenie Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose Bacteriële meningitis Bacteriëmie*	150 mg/kg/dag verdeeld over 3 doses, maximaal 6 g/dag
	Bot- en gewrichtsinfecties Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen Gecompliceerde intra-abdominale infecties Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten die CAPD ondergaan	100-150 mg/kg/dag verdeeld over 3 doses, maximaal 6 g/dag
Continue infusie		
	Febriele neutropenie Nosocomiale pneumonie Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose Bacteriële meningitis	Oplaaddosis van 60-100 mg/kg, gevolgd door een continue infusie van 100-200 mg/kg/dag, maximaal 6 g/dag

	Bacteriëmie*	
	Bot- en gewrichtsinfecties	
	Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen	
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties	
	Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten die CAPD ondergaan	
Neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden	**Infectie**	**Gebruikelijke dosis**
Intermitterende toediening		
	Meeste infecties	25-60 mg/kg/dag verdeeld over 2 doses[1]
[1] Bij neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden kan de halfwaardetijd van ceftazidim in serum 3-4 keer langer zijn dan die bij volwassenen. * Wanneer geassocieerd met, of wanneer een verband wordt vermoed met een van de infecties vermeld in rubriek 4.1.		

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Ceftazidim Navamedic, toegediend als continue infusie aan neonaten en zuigelingen ≤ 2 maanden zijn niet vastgesteld.

Ouderen
Rekening houdend met de leeftijdsgerelateerde verminderde klaring van ceftazidim mag de dagelijkse dosis normaal gezien niet hoger zijn dan 3 g per dag voor patiënten ouder dan 80 jaar.

Leverfunctiestoornis
Beschikbare gegevens duiden niet op de noodzaak van een dosisaanpassing bij een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 5.2). Nauwlettende klinische monitoring voor de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Nierfunctiestoornis
Ceftazidim wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. Daarom moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering verlaagd worden (zie ook rubriek 4.4).

Een startdosis van 1 g moet gegeven worden. Onderhoudsdoses moeten gebaseerd worden op de creatinineklaring.

Tabel 3: Aanbevolen onderhoudsdoses van Ceftazidim Navamedic bij patiënten met een nierfunctiestoornis - intermitterende infusie

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)	**Serumcreatinine, bij benadering µmol/l (mg/dl)**	**Aanbevolen eenheidsdosis Ceftazidim Navamedic (g)**	**Doseringsfrequentie (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 een ernstige infectie moet de eenheidsdosis met 50% verhoogd worden of moet de doseringsfrequentie verhoogd worden. Bij kinderen moet de creatinineklaring aangepast worden voor het lichaamsoppervlak of vetvrije lichaamsgewicht.

Kinderen < 40 kg

Creatinineklaring (ml/min)**	Serumcreatinine, bij benadering* µmol/l (mg/dl)	Aanbevolen individuele dosis, mg/kg lichaamsgewicht	Doseringsfrequentie (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 mogelijk niet exact dezelfde mate van verlaging aangeven voor alle patiënten met een verminderde nierfunctie. ** Gemeten of geschat op basis van het lichaamsoppervlak, of gemeten.			

Nauwlettende klinische monitoring van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Tabel 4: Aanbevolen onderhoudsdoses van Ceftazidim Navamedic bij patiënten met een nierfunctiestoornis - continue infusie

Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg

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

Voorzichtigheid is geboden bij het bepalen van de dosis. Nauwlettende klinische monitoring voor de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Kinderen < 40 kg

De veiligheid en werkzaamheid van Ceftazidim Navamedic, toegediend als continue infusie aan kinderen < 40 kg met een nierfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Nauwlettende klinische monitoring voor de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Als een continue infusie wordt toegediend aan kinderen met een nierfunctiestoornis, moet de creatinineklaring aangepast worden volgens het lichaamsoppervlak of vetvrije lichaamsgewicht.

Hemodialyse
De halfwaardetijd in serum tijdens hemodialyse varieert van 3 tot 5 uur.

Na iedere hemodialyseperiode moet de in tabel 3 en tabel 4 aanbevolen onderhoudsdosis van ceftazidim herhaald worden.

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

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

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die continue arterioveneuze hemodialyse of hemodialyse met een *high-flux* filter op een intensivecareafdeling ondergaan: 1 g per dag als een enkele dosis of verdeeld over meerdere doses. Voor *low-flux* hemofiltratie moeten de dosisaanbevelingen bij nierfunctiestoornis worden gevolgd.

Voor patiënten die veno-veneuze hemofiltratie en veno-veneuze hemodialyse ondergaan, moeten de doseringsaanbevelingen in tabel 5 en tabel 6 hieronder worden gevolgd.

Tabel 5: Doseringsaanbeveling voor continue veno-veneuze hemofiltratie

Residuale nierfunctie (creatinineklaring ml/min)	**Onderhoudsdosis (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] De onderhoudsdosis moet elke 12 uur worden toegediend.				

Tabel 6: Doseringsaanbevelingen voor continue veno-veneuze hemodialyse

Residuale nierfunctie (creatinineklaring ml/min)	**Onderhoudsdosis (mg) voor 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] De onderhoudsdosis moet elke 12 uur worden toegediend.						

Wijze van toediening

Ceftazidim Navamedic 500 mg
Ceftazidim Navamedic 500 mg moet met een intraveneuze injectie of met een diepe intramusculaire injectie toegediend worden. De aanbevolen plaatsen voor intramusculaire injectie zijn de bovenste buitenkwadrant van de *gluteus maximus* of het laterale deel van de dij. Ceftazidimoplossingen kunnen direct in de ader gegeven worden. De standaard aanbevolen toedieningsweg is met een intraveneuze intermitterende injectie. Intramusculaire toediening mag alleen overwogen worden wanneer de intraveneuze weg niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

Ceftazidim Navamedic 1 g
Ceftazidim Navamedic 1 g moet met een intraveneuze injectie of infusie, of met een diepe intramusculaire injectie toegediend worden. De aanbevolen plaatsen voor intramusculaire injectie zijn de bovenste buitenkwadrant van de *gluteus maximus* of het laterale deel van de dij.
Ceftazidimoplossingen kunnen direct in de ader gegeven worden of worden toegediend in de lijn van een toedieningsset als de patiënt parenterale vloeistoffen krijgt.
De standaard aanbevolen toedieningsweg is met een intraveneuze intermitterende injectie of intraveneuze continue infusie. Intramusculaire toediening mag alleen overwogen worden wanneer de intraveneuze toedieningsweg niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt.

Ceftazidim Navamedic 2 g
Ceftazidim Navamedic 2 g moet met een intraveneuze injectie of infusie toegediend worden.
Ceftazidimoplossingen kunnen direct in de ader gegeven worden of worden toegediend in de lijn van een toedieningsset als de patiënt parenterale vloeistoffen krijgt. De standaard aanbevolen toedieningsweg is met een intraveneuze intermitterende injectie of intraveneuze continue infusie.

De toegediende dosis hangt af van de ernst, de gevoeligheid, de lokalisatie en het type van de infectie, evenals van de leeftijd en de nierfunctie van de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

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

Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie) voor andere soorten bètalactamantibiotica (penicillinen, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties
Net zoals met alle bètalactamantibiotica zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. Als zich ernstige overgevoeligheidsreacties voordoen, moet de behandeling met ceftazidim onmiddellijk worden gestaakt en moet met geschikte spoedeisende maatregelen worden gestart.

Vóór aanvang van de behandeling moet worden bepaald of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van ernstige overgevoeligheidsreacties op ceftazidim, op andere cefalosporinen of een andere soort bètalactamantibioticum. Voorzichtigheid is geboden als ceftazidim wordt gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor andere bètalactamantibiotica.

Ernstige bijwerkingen van de huid
Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (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 met een onbekende frequentie gemeld in verband met behandeling met ceftazidim.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen, en moeten nauwlettend worden gemonitord voor huidreacties.

Als tekenen en symptomen die duiden op deze reacties optreden, moet ceftazidim onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Als de patiënt bij gebruik van ceftazidim een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS, TEN, DRESS of AGEP, mag bij deze patiënt een behandeling met ceftazidim niet meer opnieuw worden gestart.

Microbiologisch spectrum
Ceftazidim heeft een beperkt spectrum van antibacteriële activiteit. Het is niet geschikt voor gebruik als monotherapie voor de behandeling van sommige soorten infecties, tenzij het pathogeen al is gedocumenteerd en bekend is dat het vatbaar is of dat er een zeer groot vermoeden is dat het (de) meest waarschijnlijke pathoge(e)n(en) geschikt zou(den) zijn voor behandeling met ceftazidim. Dit is met name van toepassing wanneer de behandeling van patiënten met bacteriëmie overwogen wordt 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 meerdere bètalactamasen met een uitgebreid spectrum (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL's). Daarom moet rekening worden gehouden met de informatie over de prevalentie van ESBL-producerende organismen wanneer gekozen wordt voor een behandeling met ceftazidim.

Pseudomembraneuze colitis
Met antibiotica geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met bijna alle antibacteriële middelen, inclusief ceftazidim. De ernst hiervan kan variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk om rekening te houden met deze diagnose bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van ceftazidim (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de therapie met ceftazidim en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* moeten worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

Nierfunctie
Gelijktijdige behandeling met hoge doses cefalosporinen en nefrotoxische geneesmiddelen zoals aminoglycosiden of sterke diuretica (bijvoorbeeld furosemide) kunnen een nadelig effect hebben op de nierfunctie.

Ceftazidim wordt via de nieren uitgescheiden. Daarom moet de dosis volgens de ernst van nierfunctiestoornis worden verlaagd. Patiënten met een nierfunctiestoornis moeten nauwlettend worden gemonitord voor zowel veiligheid als werkzaamheid. Neurologische gevolgen zijn soms gemeld wanneer de dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet werd verlaagd (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Overgroei van niet-gevoelige organismen
Voortgezet gebruik kan resulteren in overgroei van niet-gevoelige organismen (bijvoorbeeld enterokokken, schimmels), wat onderbreking van de behandeling of andere gepaste maatregelen noodzakelijk kan maken. Herhaling van de beoordeling van de toestand van de patiënt is essentieel.

Interacties met testen en assays
Ceftazidim heeft geen invloed op glucosurietesten die op enzymen zijn gebaseerd, maar een lichte interferentie (valspositief) kan optreden met methodes die zijn gebaseerd op koperreductie (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidim heeft geen invloed op de alkalische picraattest voor creatinine.

De ontwikkeling van een positieve coombstest in verband met het gebruik van ceftazidim bij ongeveer 5% van de patiënten kan invloed hebben op de kruisproef met bloed.

Natriumgehalte
Belangrijke informatie over een van de bestanddelen van Ceftazidim Navamedic:

Ceftazidim Navamedic 500 mg poeder voor oplossing voor injectie
Dit geneesmiddel bevat ongeveer 26 mg (ongeveer 1,13 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Ceftazidim Navamedic 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Dit geneesmiddel bevat ongeveer 52 mg (ongeveer 2,26 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Ceftazidim Navamedic 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Dit geneesmiddel bevat ongeveer 104 mg (ongeveer 4,52 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Hiermee moet rekening worden gehouden voor patiënten die een zoutarm (natriumarm) dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is alleen onderzoek naar interacties uitgevoerd met probenecide en furosemide.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Borstvoeding
Ceftazidim wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses ceftazidim worden geen effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht. Ceftazidim kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ceftazidim Navamedic mag uitsluitend aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven als het voordeel opweegt tegen het risico.

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (bijvoorbeeld duizeligheid) die een invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn eosinofilie, trombocytose, flebitis of tromboflebitis bij intraveneuze toediening, diarree, voorbijgaande verhogingen van leverenzymen, maculo-papulaire of urticariële rash, pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie en 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 die zijn toegewezen aan alle andere bijwerkingen, zijn voornamelijk bepaald aan de hand van postmarketinggegevens en verwijzen eerder naar een meldingspercentage dan een werkelijke frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van frequentie:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
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 (waaronder vaginitis en orale spruw)		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie Trombocytose	Neutropenie Leukopenia Trombocytopenie		Agranulocytose Hemolytische anemie Lymfocytose
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylaxie (waaronder bronchospasme en/of hypotensie) (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid		Neurologische gevolgen[1] Paresthesie
Bloedvat-aandoeningen	Flebitis of tromboflebitis bij intraveneuze toediening			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree	Diarree en colitis geassocieerd met het antibacteriële middel[2] (zie rubriek 4.4) Buikpijn Nausea Braken		Slechte smaak

Lever- en galaandoeningen	Voorbijgaande verhogingen van een of meer leverenzymen[3]			Geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Maculo-papulaire of urticariële rash	Pruritus		Toxische epidermale necrolyse Syndroom van Stevens-Johnson Erythema multiforme Angio-oedeem Geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)[4] Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urineweg-aandoeningen		Voorbijgaande verhogingen van bloed ureum, bloed ureum stikstof en/of serum creatinine	Interstitiële nefritis Acuut nierfalen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Pijn en/of ontsteking na intramusculaire injectie	Koorts		
Onderzoeken	Positieve coombstest[5]			

[1] Er waren meldingen van neurologische gevolgen, waaronder tremor, myoclonie, convulsies, encefalopathie en coma bij patiënten met een nierfunctiestoornis bij wie de dosis ceftazidim niet op gepaste wijze werd verlaagd.
[2] Diarree en colitis houden mogelijk verband met *Clostridioides difficile* en kunnen zich voordoen als pseudomembraneuze colitis.
[3] ALAT (SGPT), ASAT (SOGT), LHD, GGT, alkalische fosfatase.
[4] In zeldzame gevallen waren er meldingen waarbij DRESS verband hield met ceftazidim.
[5] Een positieve coombstest komt voor bij ongeveer 5% van de patiënten en kan een invloed hebben op een kruisproef met bloed.

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 gevolgen, waaronder encefalopathie, convulsies en coma.

Symptomen van overdosering kunnen optreden als de dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet op gepaste wijze wordt verlaagd (zie rubriek 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, derdegeneratiecefalosporinen, ATC-code: J01DD02

Werkingsmechanisme
Ceftazidim remt de synthese van de bacteriële celwand na binding aan penicillinebindende eiwitten (*penicillin binding proteins*, PBP's). Dit resulteert in de onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan), wat leidt tot lysis en sterfte van de bacteriële cel.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
Voor cefalosporinen is gebleken 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 blijft bij de individuele beoogde species (dat wil zeggen %T > MRC).

Resistentiemechanisme
Bacteriële resistentie voor ceftazidim kan het gevolg zijn van een of meerdere van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bètalactamasen. Ceftazidim kan doeltreffend gehydrolyseerd worden door bètalactamasen met een uitgebreid spectrum (ESBL's), inclusief de SHV-familie van ESBL's, en door AmpC-enzymen die geïnduceerd of stabiel onderdrukt kunnen zijn bij bepaalde aerobe gramnegatieve bacteriële species
- ceftazidim kan een verminderde affiniteit van penicillinebindende proteïnen hebben
- ondoorlaatbaarheid van het uitwendige membraan, waardoor de toegang van ceftazidim tot penicillinebindende eiwitten bij gramnegatieve organismen beperkt kan zijn
- bacteriële effluxpompen

Gevoeligheidstestbreekpunten
Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) heeft voor ceftazidim interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten vastgelegd met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). Die criteria worden vermeld op:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Microbiologische gevoeligheid
De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor bepaalde species, en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van ceftazidim bij ten minste bepaalde soorten infecties twijfelachtig is, moet zo nodig deskundig advies ingewonnen worden.

Algemeen gevoelige species
Grampositieve aeroben: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*

Gramnegatieve aeroben: *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (overige) *Providencia* spp.
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen
Gramnegatieve aeroben: *Acinetobacter baumannii*[£+] *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella* spp. (overige) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp. *Morganella morganii*
Grampositieve aeroben: *Staphylococcus aureus*[£] *Streptococcus pneumoniae*[££] *Streptococcus viridans-groep*
Grampositieve anaeroben: *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus* spp.
Gramnegatieve anaeroben: *Fusobacterium* spp.
Inherent resistente organismen
Grampositieve aeroben: *Enterococcus* spp., inclusief *Enterococcus faecalis* en *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
Grampositieve anaeroben: *Clostridioides difficile*
Gramnegatieve anaeroben: *Bacteroides* spp. (vele stammen van *Bacteroides fragilis* zijn resistent)
Overige: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
[£] *S. aureus*-stammen die meticillinegevoelig zijn, worden beschouwd een inherent lage gevoeligheid voor ceftazidim te hebben. Alle meticillineresistente *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. + Hoge percentages van resistentie zijn 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 piekplasmaspiegels 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 plasmaspiegels respectievelijk 46 mg/l, 87 mg/l en 170 mg/l. Binnen de spreiding van een eenmalige dosis van 0,5 tot 2 g is de kinetiek van ceftazidim lineair na intraveneuze of intramusculaire toediening.

Distributie
De serumeiwitbinding van ceftazidim is laag, ongeveer 10%. Concentraties boven de MRC-waarden voor de algemeen voorkomende pathogenen kunnen worden bereikt in weefsels zoals bot, hart, gal, speeksel, 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, wat leidt tot lage ceftazidimwaarden in de cerebrospinale vloeistof wanneer er geen ontsteking is. Wanneer echter de meningen ontstoken zijn, worden 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 plasmaspiegels af met een halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Ceftazidim wordt onveranderd in de urine uitgescheiden door glomerulaire filtratie: ongeveer 80 tot 90% van de dosis wordt binnen 24 uur in de urine teruggevonden. Minder dan 1% wordt via de gal uitgescheiden.

Speciale patiëntenpopulaties

Nierfunctiestoornis
De eliminatie van ceftazidim is verminderd bij patiënten met een nierfunctiestoornis en de dosis moet verlaagd worden (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis
De aanwezigheid van een lichte tot matige leverfunctiestoornis had geen invloed op de farmacokinetiek van ceftazidim bij personen die gedurende 5 dagen elke 8 uur 2 g ceftazidim intraveneus kregen toegediend, mits de nierfunctie niet verminderd was (zie rubriek 4.2).

Ouderen
De waargenomen verminderde klaring bij oudere patiënten was voornamelijk 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 dosis of bij een herhaalde tweemaal daagse dosering van een intraveneuze bolusinjectie van 2 g gedurende 7 dagen bij oudere patiënten van 80 jaar en ouder.

Pediatrische patiënten
Na doses van 25 tot 30 mg/kg is bij zowel preterme als voldragen neonaten de halfwaardetijd van ceftazidim verlengd met 4,5 tot 7,5 uur. Op de leeftijd van 2 maanden ligt de halfwaardetijd echter binnen de spreiding van die 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 onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Er is met ceftazidim geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Uit milieugerelateerde risicobeoordelingsonderzoeken is gebleken dat ceftazidim mogelijk een risico vormt voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ceftazidim Navamedic is minder stabiel in natriumbicarbonaat oplossing voor injectie dan in andere intraveneuze oplossingen. Daarom wordt het niet aanbevolen als oplosmiddel. Ceftazidim en aminoglycosiden mogen niet in dezelfde injectie/infusieset of spuit worden gemengd. Precipitatie is gemeld bij toevoeging van vancomycine aan een oplossing van ceftazidim. Daarom moeten injecties/infusiesets of een spuit tussen de toediening van ceftazidim en de toediening van vancomycine worden doorgespoeld met natriumchlorideoplossing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie voor intraveneuze toediening
Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C - 8 °C.

Na reconstitutie voor intramusculaire toediening
Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.

Na verdunning voor intraveneuze infusie
Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 8 uur bij 25 °C of 24 uur bij 2° C - 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van reconstitutie en verdunning het risico van microbiologische verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -condities tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De injectieflacons 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

Heldere glazen injectieflacon met een broombutylrubber stop en een aluminium dop van het type *flip-off*.
De kleuren van de *flip-offs* zijn:
500 mg: blauw
1 g: violet
2 g: groen

De verpakkingsgrootten zijn:
500 mg: 10 injectieflacons

1 g: 10 injectieflacons
2 g: 10 injectieflacons

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle injectieflacons (alle maten) van Ceftazidim Navamedic worden onder verlaagde druk geleverd. Naarmate het geneesmiddel oplost, ontstaat kooldioxide en wordt overdruk gecreëerd. Kleine belletjes kooldioxide in de gereconstitueerde oplossing kunnen genegeerd worden.

Instructies voor reconstitutie
Zie de tabel hieronder voor de toe te voegen volumes en de concentratie van de oplossing. Dit kan nuttig zijn wanneer fractionele doses noodzakelijk zijn.

Maat injectieflacon		**Hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel (ml)**	**Concentratie bij benadering (mg/ml)**
500 mg poeder voor oplossing voor injectie			
500 mg	Intramusculair Intraveneuze bolus	1,5 ml 5 ml	260 90
1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie			
1 g	Intramusculair Intraveneuze bolus Intraveneuze infusie	3 ml 10 ml 50 ml*	260 90 20
2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie			
2 g	Intraveneuze bolus Intraveneuze infusie	10 ml 50 ml*	170 40

* Opmerking: De vloeistof moet in twee stappen worden toegevoegd.

Het eindvolume van gereconstitueerde ceftazidimoplossingen wordt verhoogd door de verplaatsingsfactor van ceftazidim, wat leidt tot de vermelde concentraties in mg/ml, weergegeven in de tabel hierboven.

De oplossingen variëren in kleur van lichtgeel tot lichtoranje, afhankelijk van de concentratie, het oplosmiddel en de bewaarcondities. Binnen de gegeven aanbevelingen wordt de werkzaamheid van het geneesmiddel door dergelijke kleurvariaties niet nadelig beïnvloed.

Bij een concentratie tussen 90 mg/ml en 170 mg/ml is ceftazidim verenigbaar met:
- Water voor injectie
- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

Bij een concentratie tussen 1 mg/ml en 40 mg/ml is ceftazidim verenigbaar met:
• natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
• M/6 natriumlactaat oplossing voor injectie
• natriumlactaat oplossing voor injectie (Hartmann-oplossing)
• 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie
• 2,25 mg/ml (0,225%) natriumchloride en 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie
• 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride en 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie
• 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride en 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie
• 1,8 mg/ml (0,18%) natriumchloride en 40 mg/ml (4%) dextrose oplossing voor injectie
• 100 mg/ml (10%) dextrose oplossing voor injectie
• 100 mg/ml (10%) Dextran 40 oplossing voor injectie in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie
• 100 mg/ml (10%) Dextran 40 oplossing voor injectie in 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie

• 60 mg/ml (6%) Dextran 70 oplossing voor injectie in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie
• 60 mg/ml (6%) Dextran 70 oplossing voor injectie in 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie.

Bij een concentratie tussen 0,05 mg/ml en 0,25 mg/ml is ceftazidim verenigbaar met intraperitoneale dialysevloeistof (Lactaat).

Bij concentraties vermeld in de tabel hierboven kan ceftazidim voor intramusculair gebruik worden gereconstitueerd met 5 mg/ml (0,5%) of 10 mg/ml (1%) lidocaïnehydrochloride oplossing voor injectie.

De inhoud van een injectieflacon van 500 mg ceftazidim oplossing voor injectie, gereconstitueerd met 1,5 ml water voor injectie, kan worden toegevoegd aan metronidazol oplossing voor injectie (500 mg in 100 ml), waarbij beide hun werkzaamheid behouden.

500 mg poeder voor oplossing voor injectie, en 1 g en 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Bereiding van oplossingen voor bolusinjectie

1. Steek de naald van de spuit door het membraan van de injectieflacon en injecteer het aanbevolen volume van het oplosmiddel.
Het vacuüm in de injectieflacon vergemakkelijkt mogelijk de toevoeging van het oplosmiddel.
Verwijder de naald van de spuit.

2. Schud om het poeder op te lossen: kooldioxide komt vrij en een heldere oplossing wordt verkregen na ongeveer 1 tot 2 minuten.

3. Keer de injectieflacon ondersteboven. Steek de naald door het membraan van de injectieflacon met de zuiger van de spuit helemaal ingedrukt en trek het totale volume oplossing in de spuit op (de druk in de injectieflacon vergemakkelijkt mogelijk het optrekken van het volume). Zorg ervoor dat de naald in de oplossing blijft en niet in het gas boven de oplossing komt. De oplossing kan kleine belletjes kooldioxide bevatten; deze kunnen genegeerd worden.

Deze oplossingen kunnen direct in de ader worden toegediend of direct in de lijn van een infusieset als de patiënt parenterale vloeistoffen krijgt. Ceftazidim is verenigbaar met de meest algemeen gebruikte intraveneuze vloeistoffen.

1 g, 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Bereiding van oplossingen voor intraveneuze infusie in een minizakje of set van het type buret, van ceftazidiminjectie in standaardinjectieflacons:

Bereid deze oplossingen met gebruikmaking van in totaal 50 ml van een verenigbaar oplosmiddel, die zoals hieronder beschreven in TWEE stappen wordt toegevoegd.

1. Steek de naald van de spuit door het membraan van de injectieflacon en injecteer 10 ml van het oplosmiddel.
2. Trek de naald eruit en schud de injectieflacon om een heldere oplossing te krijgen.
3. Breng de naald er pas in als het poeder is opgelost. Steek de naald door het membraan van de injectieflacon om de druk in de injectieflacon te verminderen.
4. Breng de gereconstitueerde oplossing over in de uiteindelijke toedieningsset (bijvoorbeeld een minizakje of een set van het type buret). Het totale volume zal ten minste 50 ml zijn. Dien de oplossing toe met een intraveneuze infusie over een periode van 15 tot 30 minuten.

Opmerking: Om de steriliteit van het geneesmiddel te bewaren, is het belangrijk dat de naald niet door het membraan van de injectieflacon wordt gestoken voordat het geneesmiddel opgelost is.

Alle overgebleven antibioticumoplossing dient te worden weggegooid.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).
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

Navamedic ASA
Henrik Ibsens gate 100
0255 Oslo
Noorwegen

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

Ceftazidim Navamedic 500 mg poeder voor oplossing voor injectie: RVG 135889
Ceftazidim Navamedic 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie: RVG 135891
Ceftazidim Navamedic 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie: RVG 135892

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST