

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftazidim MIP Pharma 1 g, injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Ceftazidim MIP Pharma 2 g, injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: 1 injektio- tai infuusiopullo sisältää 1 g keftatsidiimia (pentahydraattina).  
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: 1 injektio- tai infuusiopullo sisältää 2 g keftatsidiimia (pentahydraattina).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: Natriumkarbonaatti; yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää noin 52 mg natriumia  
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: Natriumkarbonaatti; yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää noin 104 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ceftazidim MIP Pharma on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille.

- Sairaalakeuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
- Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Ulkokorvan nekroottinen tulehdus
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot
- Luu- ja nivelinfektiot
- Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) liittyvä peritoniitti.

Potilaiden hoitoon, joilla on bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän mihin tahansa yllä mainittuun infektiin.

Keftatsidiimia voidaan käyttää neutropeenisten potilaiden kuumeen hoidossa, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota.

Keftatsidiimia voidaan käyttää virtsatieinfektioiden perioperatiiviseen ehkäisyyn eturauhasen höyläysleikkausten (transurethral resection of the prostate, TURP) yhteydessä.

Keftatsidiimia valittaessa on otettava huomioon sen antibakteerinen kirjo, joka rajoittuu pääasiassa aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ellei keftatsidiimin vaikutuksen kirjo kata kaikkia mahdollisia aiheuttajabakteereja, sitä tulee käyttää yhdessä muiden antibakteeristen lääkeaineiden kanssa.

Antibakteeristen lääkeaineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Taulukko 1: Aikuiset ja  $\geq 40$  kg painavat lapset

<b>Jaksoittainen anto</b>	
<i>Infektio</i>	<i>Annos</i>
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	100-150 mg/kg/vrk 8 tunnin välein, enintään 9 g/vrk <sup>1</sup>
Kuumeinen neutropenia	2 g 8 tunnin välein
Sairaalakeuhkokuume	
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
Bakteremia*	
Luu- ja nivelinfektiot	1-2 g 8 tunnin välein
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritonitti	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	1-2 g 8 tai 12 tunnin välein
Virtsatieinfektioiden perioperatiivinen ehkäisy eturauhasen höyläysleikkauksen (transurethral resection of the prostate, TURP) yhteydessä	1 g anestesian induktion yhteydessä, ja toinen annos katetrin poiston yhteydessä
Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	1-2 g 8 tunnin välein
Ulkokorvan nekroottinen tulehdus	
<b>Jatkuva infuusio</b>	
<i>Infektio</i>	<i>Annos</i>
Kuumeinen neutropenia	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 4-6 g jatkuvana infuusiona 24 tunnin välein <sup>1</sup>
Sairaalakeuhkokuume	
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
Bakteremia*	
Luu- ja nivelinfektiot	
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritonitti	
<sup>1</sup> Aikuisille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, on annettu 9 g:n vuorokausiannoksia ilman haittavaikutuksia.	
* Kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin kohdassa 4.1 lueteltuun infektiin.	

Taulukko 2: Lapset < 40 kg

> 2 kk:n ikäiset imeväiset ja pikkulapset ja < 40 kg painavat lapset	<i>Infektio</i>	<i>Tavanomainen annos</i>
<b>Jaksoittainen anto</b>		
	Komplisoituneet virtsatieinfektiot	100-150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	
	Ulkokorvan nekroottinen tulehdus	
	Neutropeeniset lapset	150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen

	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	annokseen, enintään 6 g/vrk
	Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
	Bakteremia*	
	Luu- ja nivelinfektiot	100-150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
	Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
	Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
<b>Jatkuva infuusio</b>		
	Kuumeinen neutropenia	60-100 mg/kg kyllästysannoksena ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 100-200 mg/kg/vrk, enintään 6 g/vrk
	Sairaalakeuhkokuume	
	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
	Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
	Bakteremia*	
	Luu- ja nivelinfektiot	
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
	Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
	Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
<i>≤ 2 kk:n ikäiset vastasyntyneet ja imeväiset</i>	<i>Infektio</i>	<i>Tavanomainen annos</i>
<b>Jaksottainen anto</b>		
	Useimmat infektiot	25-60 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen <sup>1</sup>
<sup>1</sup> ≤ 2 kk:n ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväisillä keftatsidiimin puoliintumisaika seerumissa voi olla 3-4-kertainen aikuisiin verrattuna. * Kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin kohdassa 4.1 lueteltuun infektiioon.		

#### Pediatriset potilaat

Keftatsidiimia in turvallisuutta ja tehoa annettaessa jatkuvana infuusiona vastasyntyneille tai ≤ 2 kuukauden ikäisille imeväisille ei ole varmistettu.

#### Iäkkäät potilaat

Keftatsidiimin puhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla, ja siksi yli 80-vuotiaiden potilaiden vuorokausiannos ei saisi normaalisti olla suurempi kuin 3 g.

#### Maksan vajaatoiminta

Saatavilla olevan tiedon perusteella annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tutkimustuloksia ei ole potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 5.2). Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Keftatsidiimi erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Siksi annosta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4).

Aluksi annetaan 1 g:n kyllästysannos. Ylläpitoannokset riippuvat kreatiniinipuhdistumasta:

Taulukko 3: Ceftazidim MIP Pharma in suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa –

## jaksoittainen infuusio

*Aikuiset ja  $\geq 40$  kg painavat lapset*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Keftatsidiimi in suositeltu kerta-annos (g)	Annosväli (tuntia)
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

Vaikeissa infektoissa kerta-annosta suurennetaan 50 % tai annosväliä lyhennetään.

Lapsilla kreatiniinipuhdistuma on suhteutettava ihon pinta-alaan tai rasvattomaan kudossmassaan (lean body mass).

*Lapset < 40 kg*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)**	Seerumin kreatiniini noin* $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Suosittelu yksittäinen annos mg/kg	Annosväli (tuntia)
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

\* Seerumin kreatiniiniarvot ovat ohjearvoja, joihin ei välttämättä liity täsmälleen samanasteista munuaistoiminnan heikkenemistä kaikilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

\*\* Arvioitu ihon pinta-alan perusteella tai mitattu.

Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

## Taulukko 4. Ceftazidim MIP Pharma in suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jatkuva infuusio

*Aikuiset ja  $\geq 40$  kg painavat lapset*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Annosväli (tuntia)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 1-3 g 24 tunnin välein
30-16	200-350 (2,3-4,0)	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 1 g 24 tunnin välein
$\leq 15$	> 350 (> 4,0)	Ei arvioitu

Annos tulee valita huolella. Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

*Lapset < 40 kg*

Keftatsidiimi in turvallisuutta ja tehoa annettaessa jatkuvana infuusiona munuaisten vajaatoimintaa sairastaville, < 40 kg painaville lapsille ei ole varmistettu. Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

Jos Ceftazidim MIP Pharma ia annetaan jatkuvana infuusiona lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on kreatiniinipuhdistuma suhteutettava ihon pinta-alaan tai rasvattomaan kudossmassaan.

## Hemodialyysi

Hemodialyysin aikana puoliintumisaika seerumissa on 3-5 tuntia.

Alla olevan taulukon mukainen suositeltu keftatsidiimin ylläpitoannos toistetaan jokaisen hemodialyysijakson jälkeen.

#### Peritoneaalidialyysi

Keftatsidiimia voidaan käyttää peritoneaalidialyysin ja jatkuvan peritoneaalidialyysin (CAPD) yhteydessä.

Keftatsidiimi voidaan antaa joko laskimoon tai dialyysineesteeseen (yleensä 125-250 mg 2 litraan dialyysinestettä).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat teho-osastolla jatkuvaa hemodialyysihoitoa (continuous arteriovenous hemodialysis, CAVHD) tai jatkuvaa high-flux- hemofiltratiohoitoa: 1 g/vrk joko kerta-annoksena tai jaettuina annoksina. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.

Venovenosista hemofiltratiota ja venovenosista hemodialyysiä käytettäessä noudatetaan alla olevien taulukoiden annossuosituksia.

Taulukko 5: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemofiltration yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistointa (kreatiniini-puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun ultrafiltraationopeus (ml/min) on <sup>1</sup> :			
	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

<sup>1</sup> Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

Taulukko 6: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemodialyysin yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistointa (kreatiniini-puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun dialyysivirtausnopeus on <sup>1</sup> :					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Ultrafiltraationopeus (l/h)			Ultrafiltraationopeus (l/h)		
	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

<sup>1</sup> Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

#### **Antotapa**

Ceftazidim MIP Pharma annetaan injektiona tai infuusiona laskimoon tai injektiona syvälle lihakseen. Lihakseen annettaessa suositeltavia pistokohtia ovat ison pakaralihaksen ulompi yläneljännes tai reiden ulkosivu. Ceftazidim MIP Pharma -liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti.

Tavallisesti Ceftazidim MIP Pharma suositellaan annettavaksi jaksoittaisena injektiona tai jatkuvana infuusiona laskimoon. Antamista lihakseen pitäisi harkita vain, kun suonensisäinen antoreitti ei ole mahdollinen tai se ei sovellu potilaalle.

Annos riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyydestä, sijainnista ja tyyppistä sekä potilaan iästä ja munuaistoiminnasta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin muulle kefalosporiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muuntyyppisille beetalaktaamiantibioteille (penisillineille, monobaktaameille ja karbapeneemeille).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu, kuten muidenkin beetalaktaamiantibiottien käytön yhteydessä. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa keftatsidiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja asianmukaiset hätätoimenpiteet on aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on tarkistettava, onko potilaalla ollut aikaisemmin keftatsidiimin, muiden kefalosporiinien tai jonkin muuntyyppisen beetalaktaamiantibiootin aiheuttamia vaikeita yliherkkyysreaktioita. Keftatsidiimin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt lievempää yliherkkyyttä muille beetalaktaamiantibioteille.

Keftatsidiimin antibakteerinen kirjo on rajallinen. Se soveltuu käytettäväksi ainoana lääkkeenä infektioiden hoidossa vain, jos taudinaiheuttaja on dokumentoidusti tunnistettu ja sen tiedetään olevan herkkä keftatsidiimille tai jos epäillään erittäin vahvasti, että todennäköinen (-set) taudinaiheuttaja (-t) on herkkä keftatsidiimille. Tämä pätee erityisesti tapauksiin, joissa harkitaan potilaiden hoitoa, joilla on bakteremia ja kun hoidetaan bakteeriperäistä aivokalvotulehdusta, iho- ja pehmyskudosinfektioita ja nivelinfektioita. Lisäksi keftatsidiimi on herkkä useiden laajakirjoisten beetalaktamaasien (ESBL) hydrolyyysille. Siksi beetalaktamaasia tuottavien organismien yleisyys on otettava huomioon, kun valitaan keftatsidiimi lääkkeeksi.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös keftatsidiimin, yhteydessä on raportoitu bakteerilääkitykseen liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia keftatsidiimihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Keftatsidiimihoidon lopettamista ja *Clostridium difficile* -infektion spesifisen hoidon aloittamista on harkittava. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa antaa.

Suurten kefalosporiiniannosten ja munuaistoksisten lääkkeiden, kuten aminoglykosidien tai voimakkaiden diureettien (esim. furosemidin) samanaikainen käyttö voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan.

Keftatsidiimi poistuu munuaisten kautta, joten annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan. Turvallisuutta ja tehoa on tarkasti seurattava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden annosta ei ole pienennetty asianmukaisesti, on joissakin tapauksissa raportoitu neurologisia seurausvaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Pitkään jatkuva hoito saattaa johtaa resistenttien mikrobien (esim. enterokokkien, sienten) lisääntymiseen, mikä voi vaatia hoidon keskeyttämistä tai muita asianmukaisia toimenpiteitä. Potilaan tilan toistuva arviointi on välttämätöntä.

Keftatsidiimi ei vaikuta entsyymipohjaisiin virtsan glukoosimäärityksiin, mutta lievä vaikutus (väärä positiivinen tulos) on mahdollinen kuparireagensseja (Benedictin tai Fehlingin reagenssit, Clinitest) käytettäessä.

Keftatsidiimi ei vaikuta alkalisella pikraattimenetelmällä tehdyn kreatiniinimäärityksen tuloksiin.

Noin 5 prosentille keftatsidiimia saavista potilaista kehittyy positiivinen Coombsin koe, mikä voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin.

**Tärkeää tietoa yhdestä Ceftazidim MIP Pharma in sisältämästä aineesta:**

Ceftazidim MIP Pharma 1 g sisältää noin 52 mg natriumia injektiopulloa kohti.

Ceftazidim MIP Pharma 2 g sisältää noin 104 mg natriumia injektiopulloa kohti.

Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähänatriumista ruokavaliota.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain probenesidin ja furosemidin kanssa.

Suurten annosten käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten lääkkeiden kanssa voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan (ks. kohta 4.4).

Kloramfenikolilla on antagonistinen vaikutus *in vitro* keftatsidiimin ja muiden kefalosporiinien kanssa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta mahdollinen antagonismi on otettava huomioon, jos keftatsidiimin ja kloramfenikolin yhteiskäyttöä harkitaan.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### **Raskaus**

Keftatsidiimin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain vähän tutkimustietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Ceftazidim MIP Pharma ia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

##### **Imetys**

Pieniä määriä keftatsidiimia erittyy äidinmaitoon, mutta hoitoannoksia käytettäessä keftatsidiimilla ei odoteta olevan vaikutuksia äidinmaitoa saavaan lapseen. Keftatsidiimia voidaan käyttää imetyksen aikana.

##### **Fertilitteetti**

Tietoa ei ole saatavilla.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajokykyä ja koneiden käyttökykyä heikentäviä haittavaikutuksia (esim. huimausta) saattaa kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmät haittavaikutukset ovat eosinofilia, trombosytoosi, laskimotulehdus tai tromboflebiitti laskimoon annettaessa, ripuli, ohimenevä maksaentsyymien kohoaminen, makulopapulaarinen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma, kipu ja/tai tulehdus lihakseen annetun injektion jälkeen ja positiivinen Coombsin koe.

Yleisten ja melko harvinaisten haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu valmistajan toimeksiannosta tehdyistä ja muista kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Kaikkien muiden haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 10\ 000, < 1000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<u>Infektiot</u>		Kandidiaasi (myös vaginiitti ja sammas)		
<u>Veri ja imukudos</u>	Eosinofilia Trombosytoosi	Neutropenia Leukopenia Trombositopenia		Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia Lymfositosyytti
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Anafylaksia (myös bronkospasmi ja/tai hypotensio) (ks. kohta 4.4)
<u>Hermosto</u>		Päänsärky Huimaus		Neurologiset seurausvaikutukset <sup>1</sup> Parestesia
<u>Verisuonisto</u>	Laskimotulehdus tai tromboflebiitti laskimoon annettaessa			
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Ripuli	Antibioottiripuli ja koliitti <sup>2</sup> (ks. kohta 4.4) Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu		Paha maku suussa
<u>Maksa ja sappi</u>	Ohimenevä yhden tai useamman maksaentsyymi-arvon kohoaminen <sup>3</sup>			Keltaisuus
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>	Makulopapulaarinen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma	Kutina		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens- Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Angioedeema
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		Ohimeneviä kohonneita veren urea- ja ureatyyppi- ja/tai seerumin kreatiniiniarvoja	Interstitiaalinen riitti Akuutti munuaisten vajaatoiminta	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kipu ja/tai tulehdus lihakseen annetun injektion jälkeen	Kuume		
<u>Tutkimukset</u>	Positiivinen Coombsin koe <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Neurologisia seurausvaikutuksia, kuten vapinaa, myokloniaa, kouristuskohtauksia, enkefalopatiaa ja



kooma, on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden Ceftazidim MIP Pharma -annosta ei ole pienennetty asianmukaisesti.

<sup>2</sup> Ripulin ja koliitin taustalla voi olla *Clostridium difficile* -infektio ja pseudomembranootinen koliitti.

<sup>3</sup> ALAT, ASAT, LDH, GGT, alkalinen fosfataasi.

<sup>4</sup> Positiivinen Coombsin koe kehittyy noin 5 prosentille potilaista, ja se voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tulokseen.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi aiheuttaa neurologisia seurausvaikutuksia, joita voivat olla enkefalopatia, kouristuskohtaukset ja kooma.

Yliannostusoireita voi ilmaantua, ellei munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta pienennetä asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin keftatsidiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaaldialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet. Kolmannen sukupolven kefalosporiinit  
ATC-koodi: J01DD02

#### **Vaikutusmekanismi**

Keftatsidiimi estää bakteerisolun seinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP). Soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesin estyminen johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

#### **Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde (PK/PD)**

Kefalosporiineilla tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä, jonka vapaa keftatsidiimipitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (% T > MIC).

#### **Resistenssimekanismi**

Bakteerien resistenssi keftatsidiimille voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi. Keftatsidiimia voivat hydrolysoida tehokkaasti laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL), myös SHV-sukuiset ESBL:t, ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa.
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti keftatsidiimiin.
- gramnegatiivisten mikrobien soluseinämän läpäisemättömyys, joka heikentää keftatsidiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin.
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

#### **Herkkyysrajat**

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat (2015-01-01):

Mikrobi	Herkkyysrajat (mg/l)	
	S	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 <sup>1</sup>	> 8

FK/FD (ei lajikohtaiset) rajat <sup>2</sup>	≤ 4	> 8
S = herkkä, R = resistentti.		
<sup>1</sup> Herkkyysrajat liittyvät suurten annosten käyttöön.		
<sup>2</sup> Rajat koskevat päivittäistä laskimoon annettavaa annosta 1 g x 3 ja suurta annosta, vähintään 2 g x 3.		

### Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankinnaisen resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että keftatsidiimin hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyypin hoidossa.

<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> -lajit (muut) <i>Providencia</i> -lajit
<b>Lajit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</b>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>†+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> -lajit (muut) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -lajit <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>††</sup>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> -lajit <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit
<b>Luontaisesti resistentit mikrobit</b>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> Enterokokit, myös <i>Enterococcus faecalis</i> ja <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> -lajit
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides</i> -lajit (monet <i>Bacteroides fragilis</i> -kannat ovat resistenttejä).
<u>Muut:</u> <i>Chlamydia</i> -lajit

<i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit
<sup>‡</sup> Metisilliinille herkällä <i>S. aureus</i> -kannoilla katsotaan olevan luontaisesti alhainen herkkyys keftatsidiimille. Kaikki metisilliinille resistentit <i>S. aureus</i> -kannat ovat resistenttejä keftatsidiimille.
<sup>ff</sup> <i>S. pneumoniae</i> -kannoilla, joilla on alentunut herkkyys tai jotka ovat resistenttejä penisilliinille, voidaan odottaa olevan vähintään alentunut herkkyys keftatsidiimille.
<sup>+</sup> Yhdellä tai useammalla alueella/maassa EU:ssa on havaittu runsaasti resistenssitapauksia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeasti, kun keftatsidiimi annetaan injektiona lihakseen, ja se on 500 mg:n annoksen jälkeen 18 mg/l ja 1 g:n annoksen jälkeen 37 mg/l. Kun keftatsidiimi annettiin bolusinjektiona laskimoon, pitoisuus plasmassa oli viiden minuutin kuluttua annoksesta 500 mg:n annoksen jälkeen 46 mg/l, 1 g:n annoksen jälkeen 87 mg/l ja 2 g:n annoksen jälkeen 170 mg/l. Keftatsidiimin kinetiikka on lineaarinen suon- tai lihaksensisäisen 0,5-2 g:n kerta-annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

Keftatsidiimin sitoutuminen seerumin proteiineihin on vähäistä (noin 10 %). Yleisten patogeenien MIC-arvon ylittävät pitoisuudet voidaan saavuttaa useissa kohteissa, kuten luussa, sydämessä, sapessa, ysköksissä, silmän kammionesteessä sekä nivel-, pleura- ja peritoneaalineesteessä. Keftatsidiimi kulkeutuu helposti istukan läpi ja erittyy äidinmaitoon. Se läpäisee vahingoittumattoman veri- aivoesteen huonosti, ja aivo-selkäydinnesteen keftatsidiimipitoisuus jää pieneksi, ellei tulehdusta esiinny. Kun aivokalvot ovat tulehtuneet, pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat kuitenkin 4-20 mg/l.

### Metabolia

Keftatsidiimi ei metaboloitu.

### Eliminoituminen

Parenteraalisen annon jälkeen puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Keftatsidiimi erittyy muuttumattomana virtsaan glomerulusfiltraation kautta, ja vuorokauden kuluessa virtsaan on erittynyt noin 80-90 % annoksesta. Alle 1 % annoksesta erittyy sappeen.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Keftatsidiimin eliminoituminen vähenee munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, ja annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan lievä tai kohtalainen vajaatoiminta ei vaikuttanut keftatsidiimin farmakokinetikkaan, kun potilaille annettiin 2 g:n annoksia laskimoon 8 tunnin välein 5 vuorokauden ajan, kun munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt (ks. kohta 4.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla havaittu pienentynyt puhdistuma johtui pääasiassa ikään liittyvästä keftatsidiimin munuaispuhdistuman heikkenemisestä. Eliminoitumisen puoliintumisajan keskiarvo oli 3,5-4 tuntia, kun yli 80-vuotiaille iäkkäille potilaille annettiin 2 g bolusinjektiona laskimoon joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

#### *Pediatriiset potilaat*

Ennenaikaisilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä keftatsidiimin puoliintumisaika on 4,5-7,5 tuntia normaalia pitempi annostuksen ollessa 25-30 mg/kg. Kahden kuukauden iässä puoliintumisaika on kuitenkin jo samalla tasolla kuin aikuisilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Keftatsidiimilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti, vedetön

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Keftatsidiimi on epästabiilimpi natriumvetykarbonaatti-injektiossa kuin muissa laskimoon annettavissa nesteissä. Sitä ei suositella laimennusnesteeksi.

Keftatsidiimia ja aminoglykosidejä ei saa sekoittaa samaan infuusiolaitteistoon tai injektioruiskuun.

Keftatsidiimiliuoksen on raportoitu saostuneen, kun siihen on lisätty vankomysiiniä. Infuusiolaitteistot ja injektioletkut suositellaan huuhtelemaan näiden kahden aineen antamisen välillä.

### 6.3 Kesto aika

30 kuukautta

#### Käyttövalmiin liuoksen kesto aika

Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysiologisesti stabiili 6 tuntia 25 °C:ssa ja 12 tuntia 2–8 °C:ssa. Kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi lidokaiinin avulla, se on käytettävä välittömästi (kahden tunnin kuluessa). Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos on käytettävä välittömästi.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: Jauhe on 15 ml:n värittömässä lasisessa injektio pullossa (tyyppi I), joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla (tyyppi I) ja sinisellä repäistävällä alumiinisuojuksella.

Ceftazidim MIP Pharma 2 g: Jauhe on 50 ml:n värittömässä lasisessa injektio pullossa (tyyppi II), joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla (tyyppi I) ja sinisellä repäistävällä alumiinisuojuksella.

Pakkauskoot: Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aineen liuetessa vapautuu hiilidioksidiä, ja pulloon muodostuu ylipaine. Valmiissa liuoksessa olevilla pienillä hiilidioksidiporeilla ei ole merkitystä.

#### **Valmisteen sekoittaminen käyttövalmiiksi**

Ks. taulukosta lisättävät liuotinnäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan osannoksia.

Injektio pulлон koko	Lisättävä liuotinnäärä (ml)	Keskimääräinen pitoisuus (mg/ml)
1 g injektio-/infuusiokuiva-aine	liuosta varten	

1 g	Lihakseen	3 ml	260
	Boluksena laskimoon	10 ml	90
	Infusiona laskimoon	50 ml*	20
2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten			
2 g	Boluksena laskimoon	10 ml	170
	Infusiona laskimoon	50 ml*	40
* Huom: Lisätään kahdessa vaiheessa.			

Liusten väri vaihtelee vaaleankeltaisesta kellanruskeaan käytetystä pitoisuudesta, liuottimesta ja säilytysolosuhteista riippuen. Väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteen voimakkuuteen, kun annettuja suosituksia noudatetaan.

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa  
Seuraavat liuottimet soveltuvat liuoksen valmistamiseen:

- injektioneesteisiin käytettävä vesi
- glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %)
- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)

Lihakseen annettaessa keftatsidiimi voidaan liuottaa myös 1-prosenttiseen lidokaiinihydrokloridiliuokseen.

#### Liusten valmistaminen bolusinjektiota varten

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula injektiopullon sulkimen läpi, ja ruiskuta pulloon suositeltu määrä liuotinta. . Vedä neula pois pullosta.
2. Ravista pulloa, jotta kuiva-aine liukenee: hiilidioksidia vapautuu, ja noin 1-2 minuutissa muodostuu kirkas liuos.
3. Käännä pullo ylösalaisin. Pidä ruiskun mäntä pohjaan painettuna, työnnä neula injektiopullon sulkimen läpi ja vedä koko liuosmäärä ruiskuun (paine pullossa voi helpottaa liuoksen vetämistä). Varmista, että neulan kärki pysyy liuoksessa eikä jää pullon tyhjiään tilaan. Ruiskuun vedetty liuos saattaa sisältää pieniä hiilidioksidiporeita, mutta niillä ei ole merkitystä.

Nämä liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti. Keftatsidiimi on yhteensopiva yleisimmin käytettyjen infuusionesteiden kanssa.

#### Infuusioliuosten valmistaminen tavallisessa injektiopullossa

Käytä yhteensopivaa liuotinta yhteensä 50 ml. Liuotin lisätään KAHDESSA vaiheessa seuraavasti:

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula injektiopullon sulkimen läpi, ja ruiskuta 10 ml liuotinta.
2. Vedä neula pois ja ravista injektiopulloa, kunnes liuos on kirkasta.
3. Älä työnnä kaasunpoistoneulaa pulloon ennen kuin kuiva-aine on liennut. Työnnä kaasunpoistoneula injektiopullon sulkimen läpi pullossa olevan paineen tasoittamiseksi.
4. Siirrä valmis liuos lopulliseen siirtolaitteistoon (esim. minipussiin tai byrettityyppiseen laitteistoon) niin, että kokonaisnestemäärä on 50 ml, ja anna infuusiona laskimoon 15-30 minuutin kuluessa.

Huom. Valmisteen steriiliyden säilyttämiseksi on tärkeää, ettei kaasunpoistoneulaa viedä injektiopullon sulkimen läpi ennen kuin kuiva-aine on liennut.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel

Saksa

Puhelin: 0049 (0) 6842 9609 0

Faksi: 0049 (0) 6842 9609 355

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: 31666

Ceftazidim MIP Pharma 2 g: 31667

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.08.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.04.2015