

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glazidim 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1g keftatsidiimia (pentahydraattina) ja natriumkarbonaattia (118 mg yhtä keftatsidiimigrammaa kohden)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 52 mg (2,26 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai kermanvärinen steriili jauhe injektiopullossa.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Glazidim on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille.

- Sairaalakeuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
- Bakteriperäinen 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

<i>Jaksoittainen anto</i>	
Infektio	Annos
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 peritoniitti	
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	
<i>Jatkuva infuusio</i>	
Infektio	Annos
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	Käyttövalmiiksi saatetun lääkeannoksen infuusio ei tule kestää yli 9 tuntia (ks. kohta 6.3).  Siksi annos tulisi antaa 9 tunnin sisällä infuusioliuoksen valmistuksesta, esimerkkinä 8g:n päiväannos: 2g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 2 g jatkuvana infuusiona 8 tunnin välein.
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
Bakteremia*	
Luu- ja nivelinfektiot	
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
<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 infektiioon.	

Taulukko 2: Lapset < 40 kg

> 2 kk:n ikäiset imeväiset ja pikkulapset ja < 40 kg painavat lapset	Infektio	Tavanomainen annos
<i>Jaksoittainen anto</i>		
	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 annokseen, enintään 6 g/vrk
	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
	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	
	<i>Jatkuva infuusio</i>	
	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	
≤ 2 kk:n ikäiset vastasyntyneet ja imeväiset	Infektio	Tavanomainen annos
<i>Jaksoittainen anto</i>		
	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 infektiin.		

Pediatriset potilaat

Glazidimin 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: Glazidimin suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jaksottainen infuusio

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

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Glazidimin 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 infektioiden 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)	Suosittelut 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. Glazidimin 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*

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

Jos Glazidimia 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.

Taulukoiden 3 & 4 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 taulukoiden 5 & 6 annossuosituksia.

Taulukko 5: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemofiltration yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistoiminta (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 munuaistoiminta (kreatiniini-puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun dialyysin virtausnopeus 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	1 000
15	500	750	750	750	750	1 000
20	750	750	1 000	750	750	1 000

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

## Antotapa

Annos riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyudesta, sijainnista ja tyypistä sekä potilaan iästä ja munuaistoiminnasta.

Glazidim 1g annetaan injektiona laskimoon tai injektiona syväälle lihakseen. Lihakseen annettaessa suositeltavia pistokohtia ovat ison pakaralihaksen ulompi yläneljännes tai reiden ulkosivu. Glazidim-liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti. Tavallisesti Glazidim suositellaan annettavaksi jaksoittaisena injektiona laskimoon. Lihakseen

antamista pitäisi harkita vain silloin, kun suonensisäinen antoreitti ei ole mahdollinen tai se ei sovellu potilaalle.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys keftatsidiimille, 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

#### Yliherkkyys

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.

#### Kirjoisuus

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 pehmykskudosinfektioita ja nivelinfektioita. Lisäksi keftatsidiimi on herkkä useiden laajakirjoisten beetalaktamaasien (ESBL) hydrolyysille. Siksi beetalaktamaasia tuottavien organismien yleisyys on otettava huomioon, kun valitaan keftatsidiimi lääkkeeksi.

#### Pseudomembranoottinen koliitti

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.

#### Munuaisten toiminta

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).

#### Resistenttien mikrobien lisääntyminen

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.

#### Interaktiot kokeiden ja määritysten kanssa

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

Keftatsidiimi ei vaikuta alkalisella pikraattimenetelmällä tehdyn kreatiniinimäärityksen tuloksiin.

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

#### Natriumpitoisuus

Tärkeää tietoa yhdestä Glazidimin sisältämästä aineesta:

Glazidim 1 g sisältää 52 mg (2,26 mmol) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 Fertilitetti, 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).

Glazidimia 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.

#### Fertilitetti

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 ( $\geq 10\ 000, < 1/1000$ )

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Infektiot</u>		Kandidiaasi (myös vaginiitti ja sammastus)		
<u>Veri ja imukudos</u>	Eosinofilia Trombosytoosi	Neutropenia Leukopenia Trombosytopenia		Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia Lymfosytoosi
<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			Keltaisuus

	kohoaminen <sup>3</sup>			
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Makulopapulainen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma	Kutina		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Angioedeema Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) <sup>4</sup>
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>		Ohimeneviä kohonneita veren urea- ja ureatyppi- 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>5</sup>			

<sup>1</sup> Neurologisia seurausvaikutuksia, kuten vapinaa, myokloniaa, kouristuskohtauksia, enkefalopatiaa ja kooma, on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden Glazidim-annosta ei ole pienennetty asianmukaisesti.

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

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

<sup>4</sup> Yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), joka on liitetty keftatsidiimiin, on raportoitu harvoin.

<sup>5</sup> Positiivinen Coombsin koe kehittyi 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 lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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 peritoneaalidialyysillä.

## 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 mekaniismista, 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).

## Herkkyyusrajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyyusrajat ovat seuraavat:

Mikrobi	Herkkyyusrajat (mg/l)		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2–4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 <sup>1</sup>	-	> 8
<i>Lajista riippumattomat herkkyyusrajat</i> <sup>2</sup>	≤ 4	8	> 8

S = herkkä, I = kohtalaisen herkkä, R = resistentti.

<sup>1</sup> Herkkyyusrajat liittyvät suurten annosten käyttöön (2 g x 3)

<sup>2</sup> Lajista riippumattomat herkkyyusrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettis-farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ne ovat riippumattomia MIC-herkkyyusrajoista tietyillä lajeilla. Lajista riippumattomia herkkyyusrajoja tulee käyttää vain lajeilla, joita ei ole mainittu taulukossa tai lisähuomautuksissa.

## Mikrobiologinen herkkyys

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

<u>Yleisesti herkät lajit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> -lajit (muut) <i>Providencia</i> -lajit
<u>Lajit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</u>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> -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> <i>Viridans</i> -ryhmän <i>streptococcus</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit
<u>Luontaisesti resistentit mikrobit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> Enterococcus-lajit, 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 herkillä <i>S. aureus</i> -kannoilla katsotaan olevan luontaisesti alhainen herkkyys keftatsidiimille. Kaikki metisilliinille resistentit <i>S. aureus</i> -kannat ovat resistenttejä keftatsidiimille. <sup>££</sup> <i>S. pneumoniae</i> -kannoilla, joilla on alentunut herkkyys tai jotka ovat resistenttejä penisilliinille, voidaan odottaa olevan vähintään alentunut herkkyys keftatsidiimille. + Yhdellä tai useammalla alueella/maassa EU:ssa on havaittu runsaasti resistenssitapauksia.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### 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 peritoneaalinsteessä. 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 metaboloidu.

## 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.

### *Pediatriset 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, steriili).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Glazidim ei ole natriumbikarbonaattiliuoksissa yhtä stabiili kuin muissa intravenoosinesteissä, joten sitä ei suositella liuottimeksi. Glazidimia ja aminoglykosideja ei pidä sekoittaa samassa siirtolaitteessa tai ruiskussa. Vankomysiini saattaa sakkauttaa keftatsidiimiliuoksen. Tämän vuoksi on viisasta huuhdella siirtolaitteet ja letkustot näiden lääkeaineiden antamisen välissä.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta

#### Liuottamisen jälkeen:

Liuksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 6 päivän ajan 4 °C lämpötilassa ja 9 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisen puhtauden varmistamiseksi liuos on käytettävä välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla. Nämä eivät normaalisti ylitä 24 tuntia +2–8 °C:ssa, ellei liuottamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### Laimentamisen jälkeen:

Liuksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 6 päivän ajan 4 °C lämpötilassa ja 9 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisen puhtauden varmistamiseksi liuotettu ja laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla. Nämä eivät normaalisti ylitä 24 tuntia +2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet liuottamisen jälkeen katso kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Glazidim 1 g injetiokuiva-aine, liuosta varten on pakattu kirkkaisiin 17 ml:an tai 26 ml:an Ph. Eur. tyyppin III lasia oleviin injektiopulloihin, joissa on bromobutylikumisuljin ja alumiininen sinetti. Pakkauskoot: 1, 5, 10, 50 tai 100 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kaikki Glazidim-injektiopullot ovat toimitettaessa alipaineisia. Kuiva-aineen liuetessa vapautuu hiilidioksidia, ja pulloon muodostuu ylipaine. Valmiissa liuoksessa olevilla pienillä hiilidioksidiporeilla ei ole merkitystä.

#### Valmisteen sekoittaminen käyttövalmiiksi

Ks. taulukosta 7 lisättävät liuotinmäärät ja liuksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan osa-annoksia.

Taulukko 7: Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Injektiopullon koko	Lisättävä liuotinmäärä (ml)	Keskimääräinen pitoisuus (mg/ml)
1 g		
	Lihakseen	3 ml
	Boluksena laskimoon	10 ml
		260
		90

Huom:

Keftatsidiimiliuoksen lopputilavuus kasvaa lääkevalmisteen syrjäyttämästä nestemäärästä johtuen, jolloin saadaan edellä olevassa taulukossa listatut pitoisuudet (mg/ml).

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

Keftatsidiimi voidaan sekoittaa seuraaviin infuusioliuoksiin pitoisuuksina 1–40 mg/ml:

- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 1/6-molaarinen natriumlaktaattiliuos
- Ringerin laktaattiliuos (Hartmannin liuos)
- 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,225-prosenttinen natriumkloridi- + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,45-prosenttinen natriumkloridi- + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,9-prosenttinen natriumkloridi- + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,18-prosenttinen natriumkloridi- + 4-prosenttinen glukoosiliuos
- 10-prosenttinen glukoosiliuos
- 10-prosenttinen dekstraani 40 + 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 10-prosenttinen dekstraani 40 + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 6-prosenttinen dekstraani 70 + 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 6-prosenttinen dekstraani 70 + 5-prosenttinen glukoosiliuos.

Keftatsidiimi voidaan sekoittaa peritoneaalidialyysinesteeseen (laktaatti) pitoisuuksina 0,05-0,25 mg/ml.

Lihakseen annettaessa keftatsidiimi voidaan, taulukon 7 mukaisina pitoisuuksina, liuottaa myös 0,5- tai 1-prosenttiseen lidokaiinihydrokloridiliuokseen.

#### Liuosten valmistaminen bolusinjektiota varten

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula injektiopullon sulkimen läpi, ja ruiskuta pulloon suositeltu määrä liuotinta. Pullon alipaine voi helpottaa liuottimen lisäämistä. 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 liuksessa eikä jää pullon tyhjään 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 edellä listattujen infuusionesteiden kanssa.

Mahdollinen käyttämättä jäänyt antibioottiliuos on hävitettävä.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

30689

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.7.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.02.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glazidim 1 g pulver till injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 1 g ceftazidim (som pentahydrat) och natriumkarbonat (118 mg per gram ceftazidim).

#### Hjälpämne med känd effekt

1 injektionsflaska innehåller 52 mg (2,26 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till krämfärgat sterilt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Glazidim är avsett för behandling av nedan angivna infektioner hos vuxna och barn inklusive nyfödda.

- Nosokomial pneumoni
- Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros
- Bakteriell meningit
- Kronisk suppurativ otitis media
- Malign extern otit
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Skelett- och ledinfektioner
- Peritonit i samband med kontinuerlig peritonealdialys (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD).

Behandling av patienter med bakteriemi som inträffar i samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna som anges i förteckningen ovan.

Ceftazidim kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Ceftazidim kan användas som perioperativ profylax mot urinvägsinfektioner till patienter som genomgår transuretral resektion av prostatan (TURP).

Vid val av ceftazidim ska hänsyn tas till dess antibakteriella spektrum, som huvudsakligen är begränsat till aeroba gramnegativa bakterier (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ceftazidim ska kombineras med andra antibakteriella medel om möjliga orsakande bakterier kan ligga utanför dess aktivitetsspektrum.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Tabell 1: Vuxna och barn  $\geq 40$  kg

<i>Intermittent administrering</i>	
Infektion	Dos
Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	100–150 mg/kg/dag var 8:e timme, högst 9 g per dag <sup>1</sup>
Febril neutropeni	2 g var 8:e timme
Nosokomial pneumoni	
Bakteriell meningit	
Bakteriemi*	
Skelett- och ledinfektioner	1–2 g var 8:e timme
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
Komplicerade intraabdominella infektioner	
Peritonit i samband med kontinuerlig peritonealdialys (CAPD)	
Komplicerade urinvägsinfektioner	1–2 g var 8:e eller 12:e timme
Perioperativ profylax mot urinvägsinfektioner vid transuretral resektion av prostatan (TURP)	1 g vid induktion av anestesi och en andra dos då katetern avlägsnas
Kronisk suppurativ otitis media	1–2 g var 8:e timme
Malign extern otit	
<i>Kontinuerlig infusion</i>	
Infektion	Dos
Febril neutropeni	Laddningsdos på 2 g följt av en kontinuerlig infusion med 4–6 g var 24:e timme <sup>1</sup>
Nosokomial pneumoni	
Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	
Bakteriell meningit	
Bakteriemi*	Infusion av färdigberedd läkemedelsdos får inte överstiga 9 timmar (se avsnitt 6.3).  Därmed ska dosen infusionsvätska efter beredning administreras inom 9 timmar, till exempel 8 g per dag: laddningsdos på 2 g följt av kontinuerliga infusioner på 2 g var 8:e timme.
Skelett- och ledinfektioner	
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
Komplicerade intraabdominella infektioner	
Peritonit i samband med kontinuerlig peritonealdialys (CAPD)	
<sup>1</sup> Till vuxna med normal njurfunktion har 9 g/dag använts utan biverkningar.	
*I samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna som anges i avsnitt 4.1.	

Tabell 2: Barn < 40 kg

Spädbarn och småbarn > 2 månader och barn < 40 kg	Infektion	Vanlig dos
<i>Intermittent administrering</i>		
	Komplicerade urinvägsinfektioner	100–150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Kronisk suppurativ otitis media	
	Malign extern otit	
	Neutropena barn	150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	
	Bakteriell meningit	
	Bakteriemi*	
	Skelett- och ledinfektioner	100–150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
	Komplicerade intraabdominella infektioner	
	Peritonit i samband med kontinuerlig peritonealdialys (CAPD)	
<i>Kontinuerlig infusion</i>		
	Febril neutropeni	Laddningsdos på 60–100 mg/kg följt av en kontinuerlig infusion med 100–200 mg/kg/dag, högst 6 g/dag
	Nosokomial pneumoni	
	Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	
	Bakteriell meningit	
	Bakteriemi*	
	Skelett- och ledinfektioner	
	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
	Komplicerade intraabdominella infektioner	
	Peritonit i samband med kontinuerlig peritonealdialys (CAPD)	
Nyfödda och spädbarn ≤ 2 månader	Infektion	Vanlig dos
<i>Intermittent administrering</i>		
	De flesta infektioner	25–60 mg/kg/dag uppdelat på två doser <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Hos nyfödda och spädbarn ≤ 2 månader kan halveringstiden för ceftazidim i serum vara tre till fyra gånger halveringstiden hos vuxna. *I samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna som anges i avsnitt 4.1.		

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Glazidim administrerat som kontinuerlig infusion till nyfödda och spädbarn ≤ 2 månader har inte fastställts.

## Äldre

Med hänsyn till åldersrelaterad minskad clearance av ceftazidim hos äldre patienter ska den dagliga dosen vanligtvis inte överskrida 3 g till personer över 80 års ålder.

## Nedsatt leverfunktion

Tillgängliga data visar att dosjustering inte är nödvändig till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från studier på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 5.2). Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

## Nedsatt njurfunktion

Ceftazidim utsöndras oförändrat via njurarna. Till patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen därför minskas (se även avsnitt 4.4).

En initial laddningsdos på 1 g ska ges. Underhållsdoserna ska baseras på kreatininclearance:

Tabell 3: Rekommenderade underhållsdoser av Glazidim vid nedsatt njurfunktion – intermittent infusion

*Vuxna och barn  $\geq 40$  kg*

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka mikromol/l (mg/100 ml)	Rekommenderad engångsdos av Glazidim (g)	Dosintervall (timmar)
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

Vid svåra infektioner ska engångsdosen ökas med 50 % eller dosintervallet förkortas ökas.

Hos barn ska kreatininclearance justeras efter kroppsytta eller fettfri vävnads massa (lean body mass).

*Barn < 40 kg*

Kreatininclearance (ml/min)**	Serumkreatinin cirka* mikromol/l (mg/100 ml)	Rekommenderad individuell dos mg/kg	Dosintervall (timmar)
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

\* Serumkreatininvärdena är riktvärden som eventuellt inte anger exakt samma grad av minskning för alla patienter med nedsatt njurfunktion.  
 \*\* Beräknad utifrån kroppsytta eller uppmätt.

Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Tabell 4: Rekommenderade underhållsdoser av Glazidim vid nedsatt njurfunktion – kontinuerlig infusion

*Vuxna och barn  $\geq 40$  kg*

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka mikromol/l (mg/100 ml)	Dosintervall (timmar)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Laddningsdos på 2 g följt av 1–3 g med 24 timmars mellanrum
30–16	200–350 (2,3–4,0)	Laddningsdos på 2 g följt av 1 g med 24 timmars mellanrum
$\leq 15$	> 350 (> 4,0)	Ej utvärderat

Dosen ska väljas noggrant. Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

*Barn < 40 kg*

Säkerhet och effekt för Glazidim administrerat som kontinuerlig infusion till barn < 40 kg med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Om kontinuerlig Glazidiminfusion ges till barn med nedsatt njurfunktion, ska kreatininclearance justeras med avseende på kroppsytta eller lean body mass.

#### Hemodialys

Halveringstiden i serum under hemodialys är 3–5 timmar.

Den underhållsdos av ceftazidim som rekommenderas i tabell 3 och 4 ska upprepas efter varje hemodialystillfälle.

#### Peritonealdialys

Ceftazidim kan användas vid peritonealdialys och kontinuerlig peritonealdialys (CAPD).

Förutom intravenös användning kan ceftazidim tillsättas i dialysvätskan (vanligtvis 125–250 mg till 2 liter dialysvätska).

För patienter med nedsatt njurfunktion som på intensivvårdsavdelning behandlas med kontinuerlig hemodialys (continuous arteriovenous hemodialysis, CAVHD) eller kontinuerlig high-flux hemofiltration: 1 g dagligen antingen som en enkeldos eller i uppdelade doser. Vid low-flux hemofiltration följs den dos som rekommenderas vid nedsatt njurfunktion.

För patienter som behandlas med venovenös hemofiltration och venovenös hemodialys följs doseringsrekommendationerna i tabell 5 och 6 nedan.

Tabell 5: Dosriktlinjer vid kontinuerlig venovenös hemofiltration

Kvarvarande njurfunktion (kreatininclearance ml/min)	Underhållsdos (mg) för en ultrafiltrationshastighet (ml/min) på: <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> Underhållsdos som administreras var 12:e timme.

Tabell 6: Dosriktlinjer vid kontinuerlig venovenös hemodialys

Kvarvarande njurfunktion (kreatininclearance ml/min)	Underhållsdos (mg) för ett dialysat med en flödeshastighet på: <sup>1</sup> :					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Ultrafiltrationshastighet (l/h)			Ultrafiltrationshastighet (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	1 000
15	500	750	750	750	750	1 000
20	750	750	1 000	750	750	1 000

<sup>1</sup> Underhållsdos som administreras var 12:e timme.

#### Administreringssätt

Dosen beror på infektionens svårighetsgrad, känslighet, ställe och typ samt på patientens ålder och njurfunktion.

Glazidim 1 g administreras som intravenös injektion eller som djup intramuskulär injektion. Rekommenderade intramuskulära injektionsställen är den övre yttre kvadranten av *gluteus maximus* eller lårets laterala del. Glazidim-lösningar kan ges direkt i venen eller i infusionsslangen om patienten får vätskor parenteralt. Vanligtvis rekommenderas administrering av Glazidim genom intravenös intermitterande injektion. Intramuskulär administrering ska endast övervägas när det intravenösa sättet inte är möjligt eller mindre lämpligt för patienten.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ceftazidim, mot någon annan cefalosporin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare erfarenhet av allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (penicilliner, monobaktamer och karbapenemer).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Överkänslighetsreaktioner

Som vid användning av andra betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner, ska behandlingen med ceftazidim avbrytas omedelbart och lämpliga akuta åtgärder inledas.

Innan behandling påbörjas ska det fastställas om patienten tidigare har haft svåra överkänslighetsreaktioner mot ceftazidim, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotika. Försiktighet ska iakttas om ceftazidim ges till patienter som tidigare haft en lindrigare form av överkänslighet mot andra betalaktamantibiotika.

### Antibakteriellt spektrum

Ceftazidim har ett begränsat antibakteriellt spektrum. Det ska endast användas som enda läkemedel för behandling av infektioner om patogenen är dokumenterat känd och har visat känslighet för ceftazidim eller om det finns en stark misstanke om att den eller de troliga patogenerna är känsliga för ceftazidim. Detta gäller särskilt när man överväger behandling av bakteriemi eller vid behandling av bakteriell meningit, hud- och mjukdelsinfektioner och skelett- och ledinfektioner. Dessutom kan ceftazidim hydrolyseras av flertalet betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL). Därför ska hänsyn tas till förekomsten av betalaktamasproducerande organismer vid val av ceftazidim som läkemedel.

### Pseudomembranös kolit

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, även ceftazidim, och svårighetsgraden kan variera från lindrig till livshotande. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som drabbas av diarré under eller efter administrering av ceftazidim (se avsnitt 4.8). Utsättande av ceftazidimbehandling och administrering av specifik behandling för *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar tarmens peristaltik ska inte ges.

### Njurfunktion

Samtidig behandling med höga doser av cefalosporiner och nefrotoxiska läkemedel som t.ex. aminoglykosider eller potenta diuretika (t.ex. furosemid) kan påverka njurfunktionen negativt.

Ceftazidim elimineras via njurarna, varför dosen ska minskas efter graden av njurfunktionsnedsättning. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant med avseende på både säkerhet och effekt. Neurologiska sequelae har i ett antal fall rapporterats när dosen inte minskats hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

### Ökning av resistenta mikrober

Långvarig användning kan leda till ökning av resistenta mikrober (t.ex. enterokocker, svamp), vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller att andra lämpliga åtgärder vidtas. Upprepad utvärdering av patientens tillstånd är mycket viktigt.

### Påverkan på test och assay

Ceftazidim påverkar inte enzymbaserade uringlukosanalyser, men viss påverkan (falskt positivt resultat) kan förekomma med kopparreagenser (Benedicts eller Fehlings reagens, Clinitest).

Ceftazidim påverkar inte alkaln-pikrat-assay för kreatinin.

Ett positivt Coombs test utvecklas hos omkring 5 % av patienterna som får ceftazidim och detta kan påverka korstest av blod.

### Natriuminnehåll

Viktig information om ett av innehållsämnen i Glazidim:

Glazidim 1 g innehåller 52 mg (2,26 mmol) natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta ska beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts med probenecid och furosemid.

Användning av höga doser samtidigt med nefrotoxiska läkemedel kan påverka njurfunktionen negativt (se avsnitt 4.4).

Kloramfenikol verkar antagonistiskt *in vitro* med ceftazidim och andra cefalosporiner. Den kliniska relevansen för detta fynd är inte känd, men hänsyn ska tas till möjlig antagonism om samtidig administrering av ceftazidim och kloramfenikol övervägs.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av ceftazidim till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Glazidim ska förskrivas till gravida kvinnor endast om fördelen överväger risken.

##### Amning

Ceftazidim utsöndras i bröstmjölk i små mängder men vid terapeutiska doser av ceftazidim förväntas inga effekter på det ammade barnet. Ceftazidim kan användas under amning.

##### Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. yrsel) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna är eosinofili, trombocytos, flebit eller tromboflebit efter intravenös administrering, och diarré, övergående ökning av leverenzymmer, makulopapulöst eller urtikariellt utslag, smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion, samt positivt Coombs test.

Data från sponsrade och andra kliniska prövningar har använts för att fastställa frekvensen av vanliga och mindre vanliga biverkningar. De frekvenser som tilldelats alla andra biverkningar har huvudsakligen fastställts med hjälp av uppgifter efter marknadsintroduktion och hänför sig till en rapporteringsfrekvens snarare än en verklig frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )  
 Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )  
 Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )  
 Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )  
 Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )  
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Infektioner och infestationer</u>		Candidainfektioner (inklusive vaginit och muntorsk)		
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	Eosinofili Trombocytos	Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni		Agranulocytos Hemolytisk anemi Lymfocytos
<u>Immunsystemet</u>				Anafylaxi (inklusive bronkospasm och/eller hypotoni) (se avsnitt 4.4)
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>		Huvudvärk Yrsel		Neurologiska sequelae <sup>1</sup> Parestesi
<u>Blodkärl</u>	Flebit eller tromboflebit vid intravenös administrering			
<u>Magtarmkanalen</u>	Diarré	Antibiotika-associerad diarré och kolit <sup>2</sup> (se avsnitt 4.4) Buksmärta Illamående Kräkningar		Smakförändring
<u>Lever och gallvägar</u>	Övergående förhöjda värden av ett eller flera leverenzym <sup>3</sup>			Gulsot
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Makulopapulöst eller urtikariellt utslag	Klåda		Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioödem Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>4</sup>
<u>Njurar och urinvägar</u>		Övergående förhöjda värden av blodurea, blodureakväve och/eller serumkreatinin	Interstitiell nefrit Akut njursvikt	

<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion	Feber		
<u>Undersökningar</u>	Positivt Coombs test <sup>5</sup>			

<sup>1</sup> Det har förekommit rapporter om neurologiska sequelae, bland annat tremor, myokloni, krampanfall, encefalopati och koma hos patienter med nedsatt njurfunktion för vilka dosen av Glazidim inte minskats korrekt.

<sup>2</sup> Diarré och kolit kan förknippas med *Clostridium difficile* och pseudomembranös kolit.

<sup>3</sup> ALAT, ASAT, LDH, GGT, alkaliskt fosfatas.

<sup>4</sup> I sällsynta fall har det förekommit rapporter där samband setts mellan ceftazidim och DRESS.

<sup>5</sup> Ett positivt Coombs test utvecklas hos omkring 5 % av patienterna och kan påverka korstest av blod.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till neurologiska sequelae, bland annat encefalopati, krampanfall och koma.

Symtom på överdosering kan förekomma om dosen inte minskas korrekt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ceftazidimnivåerna i serum kan minskas genom hemodialys eller peritonealdialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Cefalosporiner, tredje generationen, ATC-kod: J01DD02.

#### Verkningsmekanism

Ceftazidim hämmar bakteriens cellväggsyntes genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta gör att cellväggen (peptidoglykan) biosyntes avbryts, vilket leder till bakteriell cellys och celledöd.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande (PK/PD)

För cefalosporiner har det viktigaste farmakokinetiska-farmakodynamiska indexet som korrelerar med *in vivo*-effekt visat sig vara andelen av doseringsintervallet som den obundna koncentrationen är högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av ceftazidim för enskilda stammar (d.v.s. %T>MIC).

## Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot ceftazidim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- hydrolysis genom betalaktamaser. Ceftazidim kan effektivt hydrolyseras av betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL), bland annat SHV-familjen av ESBL, och AmpC-enzymen som kan induceras eller stabilt återaktiveras hos vissa aeroba gramnegativa bakteriearter
- minskad affinitet hos penicillinbindande proteiner för ceftazidim
- impermeabilitet hos det yttre membranet, vilket begränsar ceftazidims tillträde till penicillinbindande proteiner i gramnegativa mikrober
- bakteriella effluxpumpar (effluxmekanismer).

## Brytpunkter

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) har fastställt nedanstående brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC):

Mikrob	Brytpunkter (mg/l)		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2–4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 <sup>1</sup>	-	> 8
<i>Icke artrelaterade brytpunkter</i> <sup>2</sup>	≤ 4	8	> 8

S = känslig, I = intermediär, R = resistent.

<sup>1</sup> Brytpunkterna relaterar till högdosbehandling (2 g x 3).

<sup>2</sup> Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen på basis av farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelning av specifika arter. De är endast avsedda att användas för arter som inte nämns i tabellen eller fotnoterna.

## Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistenssituationen är viktig, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertråd inhämtas ifall den lokala resistenssituationen är sådan att nyttan av ceftazidim för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

<u>Vanligtvis känsliga arter</u>
<u>Grampositiva aerober:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativa aerober:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (andra) <i>Providencia</i> spp.
<u>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</u>
<u>Gramnegativa aerober:</u>

<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. (andra) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositiva aerobier:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup> <i>Viridans streptokocker</i>
<u>Grampositiva anaerobier:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerobier:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Naturligt resistenta mikrober:</u>
<u>Grampositiva aerobier:</u> <i>Enterococcus</i> spp, bland annat <i>Enterococcus faecalis</i> och <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampositiva anaerobier:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegativa anaerobier:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (många stammar av <i>Bacteroides fragilis</i> är resistenta).
<u>Andra:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
<sup>£</sup> <i>S. aureus</i> -stammar som är meticillin-känsliga anses ha naturligt låg känslighet för ceftazidim. Alla meticillinresistenta <i>S. aureus</i> -stammar är resistenta mot ceftazidim. <sup>££</sup> <i>S. pneumoniae</i> -stammar som uppvisar nedsatt känslighet eller är resistenta mot penicillin kan förväntas uppvisa åtminstone nedsatt känslighet för ceftazidim. + Höga resistensfrekvenser har observerats i ett eller flera områden/länder inom EU.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter intramuskulär administrering av 500 mg och 1 g ceftazidim uppnås toppnivåer i plasma på 18 respektive 37 mg/l snabbt. Fem minuter efter intravenös bolusinjektion av 500 mg, 1 g eller 2 g är koncentrationerna i plasma 46, 87 respektive 170 mg/l. Kinetiken för ceftazidim är linjär efter intravenös eller intramuskulär administrering av en enkeldos om 0,5–2 g.

### Distribution

Proteinbindningen av ceftazidim i serum är låg (omkring 10 %). Koncentrationer som överskrider MIC för vanliga patogener kan uppnås i vävnader som t.ex. skelett, hjärta, galla, sputum, kammarvatten, synovial-, pleura- och peritonealvätska. Ceftazidim passerar placenta med lätthet och utsöndras i bröstmjolk. Penetrationen av den intakta blod-hjärnbarriären är svag, vilket resulterar i låga

nivåer av ceftazidim i CSF vid frånvaro av inflammation. Koncentrationer på 4 till 20 mg/l uppnås dock i CSF om meningerna är inflammerade.

### Metabolism

Ceftazidim metaboliseras inte.

### Eliminering

Efter parenteral administrering är halveringstiden i plasma cirka 2 timmar. Ceftazidim utsöndras oförändrat i urinen genom glomerulär filtration. Omkring 80 till 90 % av dosen återfinns i urinen inom 24 timmar. Mindre än 1 % utsöndras via gallan.

### Särskilda patientpopulationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Eliminationen av ceftazidim är försämrad hos patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska reduceras (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på farmakokinetiken för ceftazidim hos personer som erhöll 2 g intravenöst var 8:e timme i 5 dagar, förutsatt att njurfunktionen inte var nedsatt (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Den minskade clearance som iaktogs hos äldre patienter berodde främst på åldersrelaterad minskning av njurclearance av ceftazidim. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden var 3,5–4 timmar efter en 2 g intravenös bolusinjektion till äldre patienter över 80 år antingen som singeldos eller som 7 dagars upprepad dosering två gånger dagligen.

#### *Pediatrik population*

Halveringstiden för ceftazidim är förlängd hos för tidigt födda och fullgångna nyfödda barn med 4,5 till 7,5 timmar efter doser på 25 till 30 mg/kg. Vid 2 månaders ålder ligger dock halveringstiden inom intervallet för vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceftazidim.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumkarbonat (vattenfritt, sterilt).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Glazidim är mindre stabilt i natriumbikarbonatlösningar jämfört med andra intravenösa vätskor. Natriumbikarbonat rekommenderas därför inte som spädningsmedel. Glazidim och aminoglykosider

ska inte blandas i samma infusionsaggregat eller spruta. Utfällning kan bildas om vancomycin tillsätts till en lösning med ceftazidim. Det rekommenderas därför att infusionsaggregat och katetrar spolas mellan administrering av ceftazidim och vancomycin.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet för lösningen har visats i 6 dagar vid 4 °C och 9 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren. Denna ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för lösningen har visats i 6 dagar vid 4 °C och 9 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda och spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren. Denna ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glazidim 1 g pulver till injektionsvätska, lösning, tillhandahålls i 17 ml eller 26 ml klara Ph. Eur. typ III injektionsglasflaskor med gummiproppar av brombutyl och aluminiumförslutning med ”flip-off”-lock. Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10, 50 eller 100 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Alla Glazidim injektionsflaskor levereras med undertryck. När pulvret löses upp frisätts koldioxid och ett övertryck utvecklas i flaskan. Små koldioxidbubblor i den beredda lösningen kan man bortse ifrån.

#### Beredningsanvisningar

I tabell 7 nedan anges den volym lösningsmedel som ska tillsättas samt lösningskoncentrationer som kan vara till nytta när fraktionsdoser behövs.

Tabell 7: Pulver till injektionsvätska, lösning

Injektionsflaskans storlek		Volym lösningsmedel som ska tillsättas (ml)	Ungefärlig koncentration (mg/ml)
1 g			
	Intramuskulärt	3 ml	260
	Intravenös bolus	10 ml	90

Obs:

Den resulterande volymen av ceftazidimlösningen är högre på grund av spädningsfaktorn av läkemedlet, vilket resulterar i koncentrationerna (mg/ml) i ovanstående tabell.

Lösningarna varierar i färg från ljust gula till bärnstensfärgade beroende på koncentration, det lösningsmedel och de förvaringsförhållanden som använts. Då de angivna rekommendationerna följs påverkas inte produktens effekt negativt av sådana färgvariationer.

Ceftazidim i koncentrationer 1–40 mg/ml är kompatibelt med följande injektionsvätskor:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- M/6 natriumlaktatlösning
- natriumlaktatlösning (Hartmanns lösning)
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumklorid och 40 mg/ml (4 %) glukoslösning
- 100 mg/ml (10 %) glukoslösning
- 100 mg/ml (10 %) Dextran 40 i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid
- 100 mg/ml (10 %) Dextran 40 i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 60 mg/ml (6 %) Dextran 70 i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid
- 60 mg/ml (6 %) Dextran 70 i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Ceftazidim i koncentrationer mellan 0,05 mg/ml och 0,25 mg/ml är kompatibelt med peritonealdialysvätska (laktat).

Ceftazidim i koncentrationer angivna i tabell 7 kan beredas för intramuskulär användning med 5 mg/ml (0,5 %) eller 10 mg/ml (1 %) lidokainhydroklorid injektion.

#### Beredning av lösningar för bolusinjektion

1. För in sprutnålen genom injektionsflaskans propp och injicera rekommenderad volym lösningsmedel. Vakuumet kan underlätta insprutning av lösningsmedlet. Avlägsna sprutnålen.
2. Lös upp genom att skaka: koldioxid frisätts och en klar lösning erhålls på ungefär 1 till 2 minuter.
3. Vänd flaskan upp och ned. Se till att sprutkolven är helt intryckt, för in nålen genom flaskans propp och dra upp hela lösningsvolymen i sprutan (trycket i flaskan kan underlätta uppdragandet). Kontrollera att nålen stannar kvar i lösningen och inte når ovanför ytan. Den uppdagna lösningen kan innehålla små bubblor koldioxid, vilket man kan bortse ifrån.

Dessa lösningar kan ges direkt i venen eller föras in i slangen på ett infusionsaggregat om patienten erhåller parenterala vätskor. Ceftazidim är kompatibelt med de ovan listade intravenösa vätskorna.

Eventuell kvarvarande antibiotikalösning ska kasseras.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

30689

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

16.7.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

07.02.2022