

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Yksi injektio-pullo sisältää 1000 mg keftatsidiimia (keftatsidiimipentahydraattina)

Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Yksi pullo sisältää 2000 mg keftatsidiimia (keftatsidiimipentahydraattina)

Apuaine:

1000 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 2,3 mmol (52 mg) natriumia/1000 mg keftatsidiimia.

2000 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 4,6 mmol (104 mg) natriumia/2000 mg keftatsidiimia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keftatsidiimi 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 infektiioon.

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

Keftatsidiimia voidaan käyttää virtsatieinfektioiden perioperatiiviseen ehkäisyyn eturauhasen höyläleikkausten (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	
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 infektiin.

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*	100–150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Luu- ja nivelinfektiot	
	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

Ceftazidim Fresenius Kabin 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 Fresenius Kabin suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jaksoittainen infuusio

*Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Ceftazidim Fresenius Kabin 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 infektioissa 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. Ceftazidim Fresenius Kabin 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

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

Jos Ceftazidim Fresenius Kabia 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 hemodialyysia käytettäessä noudatetaan alla olevien taulukoiden 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 dialyysaatin 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	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 Fresenius Kabi annetaan injektiona tai infuusiona laskimoon tai injektiona syväälle lihakseen. Lihakseen annettaessa suositeltavia pistokohtia ovat ison pakaralihaksen ulompi yläneljännes tai reiden ulkosivu. Ceftazidim Fresenius Kabi -liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti.

Tavallisesti Ceftazidim Fresenius Kabi 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, herkkyyydestä, sijainnista ja tyyppistä sekä potilaan iästä ja munuaistoiminnasta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon 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 (penisilliineille, monobaktaameille ja karbapeneemeille).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Yliherkkyysreaktiot**

Vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu, kuten muidenkin beetalaktaamiantibiootien käytön yhteydessä. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa keftatsidiimihoido 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.

Vaikeita ihon haittavaikutuksia (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), sekä äkillistä yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), joka voi olla hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava, on ilmoitettu keftatsidiimihoidon yhteydessä tuntemattomalla esiintymistiheydellä.

Potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, keftatsidiimihoido on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa harkittava.

Jos potilaalle on kehittynyt vakava reaktio, kuten SJS, TEN, DRESS tai AGEP, keftatsidiimin käytön yhteydessä, kyseiselle potilaalle ei missään tilanteessa saa aloittaa keftatsidiimihoidoa uudelleen.

##### **Antibakteerinen kirjo**

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 pehmytkudosinfektioita 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.

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.

##### **Munuaistoiminta / munuaistoiminnan heikkeneminen**

Suurten kefalosporiiniannosten ja munuaistoksisten lääkkeiden, kuten aminoglykosidien tai voimakkaiden diurettien (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).

#### **Vaikutus laboratoriotutkimuksiin**

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 Fresenius Kabin sisältämästä aineesta**

Lääkevalmisteen natriumsisältö (52 mg natriumia 1,0 g:n keftatsidiimiannosta kohden ja 104 mg natriumia 2,0 g:n keftatsidiimiannosta kohden). 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 Hedelmällisyys, 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 Fresenius Kabia 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.

##### Hedelmällisyys

Tietoa ei ole saatavilla.



#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai 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 yleiset:  $(\geq 1/10)$   
Yleiset:  $(\geq 1/100, < 1/10)$   
Melko harvinaiset:  $(\geq 1/1\ 000, < 1/100)$   
Harvinaiset:  $(\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000)$   
Hyvin harvinaiset:  $(< 1/10\ 000)$   
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvainen</u>	<u>Hyvin harvainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Infektiot</u>		Kandidiaasi (myös vaginiitti ja sammu)		
<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>Ruoansulatus-elimistö</u>	Ripuli	Antibiottiripuli ja koliitti <sup>2</sup> (ks. kohta 4.4) Vatsakipu Pahoinvointi		Paha maku suussa
<u>Maksa ja sappi</u>	Ohimenevä yhden tai useamman maksaentsyymi-arvon kohoaminen <sup>3</sup>			Keltaisuus
<u>Iho ja ihonalainen kudus</u>	Makulopapulairinen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma	Kutina		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä <i>Erythema multiforme</i> Angioedeema DRESS <sup>5</sup> äkillinen yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		Ohimeneviä kohonneita veren urea- ja ureatyppejä/tai seerumin kreatiniiniarvoja	Interstitiaalineriitti Akuutti munuaisten vajaatoiminta	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kipu ja/tai tulehdus lihakseen annetun injektioon	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 keftatsidiiniannosta 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> Positiivinen Coombsin koe kehittyy noin 5 prosentille potilaista, ja se voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tulokseen.

<sup>5</sup> Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu yhteys DRESS:n (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä) ja keftatsidiimin välillä.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 ilmentyä, 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.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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 mikrobin 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:

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

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

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

<sup>2</sup> Lajista riippumattomat herkkyyssrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettis-farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ne ovat riippumattomia MIC-herkkyyssrajoista tietyillä lajeilla. Lajista riippumattomia herkkyyssrajoja 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</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter koseri</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
<u>Lajit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</u>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>f+</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> -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> Viridans -ryhmän
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit
Luontaisesti resistentit mikrobit
<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 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 suonon- 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.

### Biotransformaatio

Keftatsidiimi ei metaboloitu.

### Eliminaatio

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)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Keftatsidiimia ei saa sekoittaa liuoksiin, joiden pH on yli 7,5, kuten natriumbikarbonaatti-injektionesteeseen. Keftatsidiimia ja aminoglykosideja ei saa sekoittaa samaan injektionesteeseen, koska siitä aiheutuu sakan muodostumisen riski.

Laskimoon asetettavat kanyylit ja katetrit on huuhdeltava fysiologisella keittosuolaliuoksella keftatsidiimin ja vankomysiinin annon välillä, jotta vältetään sakan muodostuminen.

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

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos: Liuoksen on todettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 6 tuntia 25 °C:ssa ja 12 tuntia 5 °C:ssa, kun käyttövalmiiksi saattamiseen on käytetty injektionesteisiin käytettävää vettä, 10 mg/ml (1 %) lidokaiini-, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-, Ringerin laktaatti- tai 100 mg/ml (10 %) glukoosiliuosta. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

### 6.4 Säilytys

Säilytä injektio-pullo/pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

#### Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Pakkaus: Injektio-pullo väritöntä tyyppiin II lasia, jossa tyyppiin I kumisuljin, jonka päällä alumiinikorkki ja muovinen irti napsautettava flip-off-suljin.

Sisältö: yksi pakkaus sisältää:

1 x 10 ml injektio-pullo

10 x 10 ml injektio-pullo

#### Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Pakkaus: Pullo väritöntä tyyppiin II lasia, jossa tyyppiin I kumisuljin, jonka päällä alumiinikorkki ja muovinen irti napsautettava flip-off-suljin.

Sisältö: yksi pakkaus sisältää:

1 x 50 ml pullo

10 x 50 ml pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

#### *Laskimonsisäinen käyttö - injektio*

Kun keftatsidiimi annetaan jaksoittaisesti suoraan laskimoon, valmiste on sekoitettava injektionesteisiin käytettävään veteen (ks. seuraava taulukko). Ruiskuta liuos hitaasti suoraan laskimoon enintään viiden minuutin mittaisen ajanjakson aikana tai anna antolaitteen letkuston kautta.

#### *Lihaksensisäinen käyttö (1000 mg)*

Keftatsidiimi sekoitetaan injektionesteisiin käytettävään veteen tai 10 mg/ml (1 %) lidokaiinihydrokloridi-injektionesteeseen seuraavan taulukon mukaisesti. Lidokaiiniin liittyvät tiedot on tarkistettava ennen kuin keftatsidiimi sekoitetaan lidokaiiniin.

#### *Laskimonsisäinen käyttö - infuusio (ks. kohta 4.2):*

Kun valmiste annetaan infuusiona laskimoon, 2 g:n infuusiopullon sisältö on sekoitettava 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä (bolusta varten) ja 50 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä (laskimoon annettavaa infuusiota varten) tai johonkin yhteensopivaan laskimoon annettavaan nesteeseen. Annetaan laskimon sisäisenä infuusiona 15–30 minuutin ajan. Jaksoittainen infuusio

voidaan antaa laskimoon Y-kappaleen avulla yhteensopivan liuoksen kanssa. Muiden infuusioliuosten anto suositellaan kuitenkin lopettamaan keftatsidiimia sisältävän infuusionesteen annon ajaksi.

Kaikki Ceftazidim Fresenius Kabi -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 lisättävät liuotinmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan osannoksia.

Injektiopullon/Pullon koko	Lisättävä liuotinmäärä (ml)	Keskimääräinen pitoisuus (mg/ml)
1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten		
1 g lihakseen	3 ml	260
1 g boluksena laskimoon	10 ml	90
2000 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten		
2 g boluksena laskimoon	10 ml	170
2 g infuusiona laskimoon	50 ml*	40

\* Huom.: Lisätään kahdessa vaiheessa.

### **Yhteensopivat laskimoon annettavat injektionesteet:**

Kun keftatsidiimpitoisuus on 40–260 mg/ml, Ceftazidim Fresenius Kabi -injektiokuiva-aineet voidaan sekoittaa yleisesti käytettäviin infuusionesteisiin:

- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %) (fysiologinen keittosuola)
- Ringerin laktaattiliuos
- glukoosiliuos 100 mg/ml (10 %)

Kun valmiste sekoitetaan käyttövalmiiksi lihakseen annettavaksi, Ceftazidim Fresenius Kabi -injektiokuiva-aineet voidaan liuottaa myös lidokaiiniliuokseen 10 mg/ml (1 %).

Keftatsidiimin liuetessa vapautuu hiilidioksidia ja näin muodostuu positiivinen paine. Käytön helpottamiseksi, seuraavaa alla kuvattua sekoitustekniikkaa on noudatettava.

*Ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi sekoittamiseen:*

1 g lihakseen/laskimoon:

#### Liuosten valmistaminen bolusinjektiota varten

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula injektiopullon sulkimen läpi, ja ruiskuta injektiopulloon suositeltu määrä liuotinta. Injektiopullon alipaine voi helpottaa liuottimen lisäämistä. Vedä neula pois pullosta.
2. Ravista injektiopulloa, jotta kuiva-aine liukenee: hiilidioksidia vapautuu, ja noin 1–2 minuutissa muodostuu kirkas liuos.
3. Käännä injektiopullo 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 injektiopullon 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 edellä mainittujen infuusionesteiden kanssa.

### 2 g:n pullo infuusiota varten

Infuusioliuosten valmistaminen tavallisessa pullossa olevasta keftatsidiimi-injektionesteestä (minipussia tai byrettityypistä laitteistoa käyttäen):

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

Huom.! Jotta valmiste pysyy steriilinä, on tärkeää, ettei paineen alentamiseen käytettävää neulaa aseteta injektio-pulloon/pullon sen sulkimen läpi ennen kuin valmiste on liennut liuottimeen.

Laimentaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Valmiste on kertakäyttöinen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuos voidaan käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa.

Ei sisällä bakteeriodotoksineja.

Liuoksen väri vaihtelee vaaleankeltaisesta meripihkanväriin liuoksen pitoisuuden, liuottimen ja säilytysolosuhteiden mukaan. Tällaiset väri vaihtelut eivät vaikuta haitallisesti valmisteen tehoon, kun valmistetta käsitellään suositusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB  
SE-751 74 Uppsala  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

1 g: 24673

2 g: 24674

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.10.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.8.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftazidim Fresenius Kabi 1 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
Ceftazidim Fresenius Kabi 2 000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ceftazidim Fresenius Kabi 1 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
En injektionsflaska innehåller 1 000 mg ceftazidim (som ceftazidimpentahydrat).

Ceftazidim Fresenius Kabi 2 000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
En flaska innehåller 2 000 mg ceftazidim (som ceftazidimpentahydrat).

Hjälpämne:

1000 mg: Detta läkemedel innehåller 2,3 mmol (52 mg) natrium/1 000 mg ceftazidim.

2000 mg: Detta läkemedel innehåller 4,6 mmol (104 mg) natrium/2 000 mg ceftazidim.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt till svagt gult pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ceftazidim 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 mediaotit
- Malign extern otit
- Komlicerade urinvägsinfektioner
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Skelett- och ledinfektioner
- Peritonit i samband med kontinuerlig peritonealdialys (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD).

Behandling av patienter med bakteriemi som har samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av de ovanstående infektionerna.

Ceftazidim kan användas för behandling av feber hos neutropena patienter med misstänkt bakomliggande 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 bör kombineras med andra antibakteriella läkemedel 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 med 8 timmars mellanrum, högst 9 g/dag <sup>1</sup>
Febril neutropeni	2 g med 8 timmars mellanrum
Nosokomial pneumoni	
Bakteriell meningit	
Bakteriemi*	
Skelett- och ledinfektioner	
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
Komplicerade intraabdominella infektioner	
Peritonit i samband med kontinuerlig peritonealdialys (CAPD)	
Komplicerade urinvägsinfektioner	1–2 g med 8 eller 12 timmars mellanrum
Perioperativ profylax mot urinvägsinfektioner till patienter som genomgår transuretral resektion av prostatan (TURP)	1 g vid induktion av anestesi, den andra dosen när katetern tas ut.
Kronisk suppurativ mediaotit	1–2 g med 8 timmars mellanrum
Malign extern otit	
<i>Kontinuerlig infusion</i>	
Infektion	Dos
Febril neutropeni	Laddningsdos på 2 g följt av en kontinuerlig infusion med 4–6 g med 24 timmars mellanrum <sup>1</sup>
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)	

<sup>1</sup> Till vuxna med normal njurfunktion har 9 g/dag använts utan biverkningar.

\* När bakteriemi är associerad med eller misstänks vara associerad med någon av de infektioner 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 fördelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Kronisk suppurativ mediaotit	
	Malign extern otit	
	Neutropena barn	150 mg/kg/dag fördelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	
	Bakteriell meningit	
	Bakteriemi*	
	Skelett- och ledinfektioner	100–150 mg/kg/dag fördelat 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 3–4 gånger halveringstiden hos vuxna. *När bakteriemi är associerad med eller misstänks vara associerad med någon av de infektioner som anges i avsnitt 4.1.		

Säkerhet och effekt för Ceftazidim Fresenius Kabi administrerat som kontinuerlig infusion till nyfödda och spädbarn  $\leq 2$  månader har inte fastställts.

#### Äldre patienter

Clearance av ceftazidim är minskad hos äldre patienter och därför får den dagliga dosen normalt inte överskrida 3 g till personer över 80 år.

#### Nedsatt leverfunktion

Tillgängliga data visar att dosjustering inte är nödvändig till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga resultat från prövningar på patienter med allvarligt 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 doseringen därför minskas (se även avsnitt 4.4).

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

Tabell 3: Rekommenderade underhållsdoser av Ceftazidim Fresenius Kabi vid nedsatt njurfunktion – intermittent infusion

*Vuxna och barn  $\geq 40$  kg*

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Rekommenderad engångsdos av Ceftazidim Fresenius Kabi (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.

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

*Barn < 40 kg*

Kreatininclearance (ml/min)**	Serumkreatinin cirka* $\mu\text{mol/l}$ (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 Ceftazidim Fresenius Kabi vid nedsatt njurfunktion – kontinuerlig infusion

Vuxna och barn  $\geq 40$  kg

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka $\mu\text{mol/l}$ (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)	Inte utvärderat

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

*Barn < 40 kg*

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

Om Ceftazidim Fresenius Kabi ges som kontinuerlig infusion till barn med nedsatt njurfunktion, ska kreatininclearance relateras till kroppsytta eller lean body mass.

#### Hemodialys

Halveringstiden i serum under hemodialys är 3–5 timmar.

Den underhållsdos av ceftazidim som rekommenderas i nedanstående tabell ska upprepas efter varje hemodialystillfälle.

#### Peritonealdialys

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

Ceftazidim kan administreras antingen intravenöst eller i dialysvätskan (vanligtvis 125–250 mg till 2 liter dialysvätska).

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

För patienter som behandlas med venovenös hemofiltration och venovenös hemodialys följs doseringsrekommendationerna i nedanstående tabeller.

Tabell 5: Dosrekommendationer för kontinuerlig venovenös hemofiltration

Kvarvarande njurfunktion (kreatinin-clearance 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 administreras med 12 timmars mellanrum.

Tabell 6: Dosrekommendationer för kontinuerlig venovenös hemodialys

Kvarvarande njurfunktion (kreatinin-clearance 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 administreras med 12 timmars mellanrum.

### Administreringssätt

Ceftazidim Fresenius Kabi ska administreras genom intravenös injektion eller infusion eller genom djup intramuskulär injektion. Rekommenderade intramuskulära injektionsställen är den övre yttre kvadranten av gluteus maximus eller lårets laterala del. Ceftazidim Fresenius Kabi-lösningar kan ges direkt i venen eller i infusionsslangen om patienten får vätskor parenteralt.

Vanligtvis rekommenderas administrering av Ceftazidim Fresenius Kabi genom intravenös intermittent injektion eller intravenös kontinuerlig infusion. Intramuskulär administrering ska endast övervägas när den intravenösa administreringsvägen inte är möjlig eller lämplig för patienten.

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

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, någon annan cefalosporin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare svår 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 i vissa fall 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 betalaktamantibiotikum. Vid användning av ceftazidim ska försiktighet iaktas om patienten har haft en lindrigare form av överkänslighet mot andra betalaktamantibiotika.

Svåra kutana biverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller ha dödlig utgång, har rapporterats med okänd frekvens i samband med ceftazidimbehandling. Patienter ska informeras om tecknen och symtomen, och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska ceftazidim sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas.

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS, TEN, DRESS eller AGEP vid användning av ceftazidim, får behandlingen med ceftazidim inte återupptas hos denna patient vid något tillfälle.

##### **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 behandling med ceftazidim (se avsnitt 4.8). Avslutning av behandling med ceftazidim och administrering av specifik behandling för *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

Långvarig behandling kan leda till en ökning av resistenta mikrober (t.ex. enterokocker, svampar), vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller andra lämpliga åtgärder. Upprepad bedömning av patientens tillstånd är nödvändig.

##### **Njurfunktion/neysatt 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 och dosen ska därför minskas efter graden av njurfunktionsnedsättning. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga med avseende på säkerhet och effekt. Neurologiska sequelae har i ett antal fall rapporterats när dosen inte minskats tillräckligt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### **Inverkan på laboratorieresultat**

Ceftazidim påverkar inte enzymbaserade uringlukosanalyser, men en liten påverkan (falskt positiv) är möjlig med kopparreagenser (Benedicts eller Fehlings reagens, Clinitest).

Ceftazidim påverkar inte alkalisk-pikrat-assay för kreatinin.

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

#### **Viktig information om ett av innehållsämnen i Ceftazidim Fresenius Kabi**

Natriumhalt i läkemedlet (52 mg natrium per 1,0 g dos ceftazidim och 104 mg natrium per 2,0 g dos ceftazidim). Detta bör beaktas om patienten håller en natriumfattig diet.

### **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 endast begränsad mängd data från användning av ceftazidim under graviditet. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Ceftazidim Fresenius Kabi 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 gjorts avseende läkemedlets effekter 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, 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. Frekvenserna för alla andra biverkningar bygger huvudsakligen på uppgifter efter marknadsföring och hänför sig snarare till en rapporterad frekvens 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)

<u>Organsystem</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Mycket sällsynta</u>	<u>Ingen känd frekvens</u>
<u>Infektioner</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 (se avsnitt 4.4) Buksmärta Illamående		Smakförändring

<u>Lever och gallvägar</u>	Övergående förhöjda värden av ett eller flera leverenzzymer <sup>3</sup>			Gulsot
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Makulopapulöst eller urtikariellt utslag	Klåda		Toxisk epidermal nekrolys Stevens– Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioödem DRESS <sup>5</sup> akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
<u>Njurar och urinvägar</u>		Övergående förhöjda värden av blodurea, blodureakväve (BUN) och/eller serumkreatinin	Interstitiell nefrit Akut njursvikt	
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings</u>	Smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion	Feber		
<u>Undersökningar</u>	Positivt Coombs' test			

<sup>1</sup> Neurologiska sequelae såsom tremor, myoklonus, kramper, encefalopati och koma har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion vars dos av ceftazidim inte har minskats korrekt.

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

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

<sup>4</sup> Ett positivt Coombs test utvecklas hos omkring 5 % av patienterna och kan påverka korstest av blod.

<sup>5</sup> Det har förekommit sällsynta rapporter där DRESS (eosinofilt syndrom med systemiska symtom) har associerats med ceftazidim.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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 till 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: Farmakoterapeutisk grupp: Systemiskt verkande medel mot infektioner, Tredje generationens cefalosporiner, ATC-kod: J01DD02

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

#### Resistensmekanism

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

- hydrolys genom betalaktamaser. Ceftazidim kan effektivt hydrolyseras av betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL), även SHV-familjen av ESBL, och AmpC-enzymen som kan induceras eller stabilt återaktiveras hos vissa aeroba gramnegativa bakteriearter.
- minskad affinitet för 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
Icke artrelaterade brytpunkter <sup>2</sup>	≤ 4	8	> 8

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

<sup>1</sup> Brytpunkterna relaterar till behandling med höga doser (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 information om den lokala resistenssituationen är viktig, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska experter rådfrågas om den lokala resistenssituationen är sådan att nyttan av ceftazidim för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

<u>Vanligtvis känsliga arter</u>
<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i>
<u>Gramnegativa aerobes:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</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 aerobes:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>f+</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 aerobes:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>f</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>f,f</sup>
<u>Grampositiva anaerobes:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerobes:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Naturligt resistenta mikrober</u>
<u>Grampositiva aerobes:</u> Enterokocker, inklusive <i>Enterococcus faecalis</i> och <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampositiva anaerobes:</u> <i>Clostridium difficile</i>

Gramnegativa anaerober:

*Bacteroides* spp. (många stammar av *Bacteroides fragilis* är resistent).

Andra:

*Chlamydia* spp.

*Mycoplasma*

spp. *Legionella*

<sup>£</sup> *S. aureus*-stammar som är meticillinkänsliga anses ha naturligt låg känslighet för ceftazidim.

Alla meticillinresistenta *S. aureus*-stammar är resistent mot ceftazidim.

<sup>££</sup> *S. pneumoniae*-stammar med nedsatt känslighet eller resistens 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 var 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 (cirka 10 %). Koncentrationer som överskrider MIC för vanliga patogener kan uppnås i vävnader såsom skelett, hjärta, galla, sputum, kammarvatten, synovial-, pleura- och peritonealvätska. Ceftazidim passerar placenta med lätthet och utsöndras i bröstmjölk. Penetrationen av den intakta blod-hjärnbarriären är svag, vilket resulterar i låga nivåer av ceftazidim i hjärnryggmärgsvätska vid frånvaro av inflammation. Koncentrationer på 4–20 mg/l eller mer uppnås dock i hjärnryggmärgsvätska om meningerna är inflammerade.

### Metabolism

Ceftazidim metaboliseras inte.

### Eliminering

Efter parenteral administrering halveringstiden i plasma cirka 2 timmar. Ceftazidim utsöndras oförändrat i urinen genom glomerulär filtration och inom ett dygn återfinns omkring 80–90 % av dosen i urinen. Mindre än 1 % utsöndras via gallan.

### Särskilda patientpopulationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för ceftazidim hos patienter som fick 2 g intravenöst med 8 timmars mellanrum i 5 dagar, förutsatt att njurfunktionen inte var nedsatt (se avsnitt 4.2).

### *Äldre patienter*

Den minskade clearance som iakttogs hos äldre patienter berodde främst på åldersrelaterad minskning av njurclearance av ceftazidim. Den genomsnittliga terminala halveringstiden 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 4,5–7,5 timmar efter doser på 25–30 mg/kg. Vid 2 månaders ålder ligger dock halveringstiden inom intervallet för vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter tyder inte några särskilda risker för människor. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceftazidim.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumkarbonat (vattenfri)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ceftazidim får inte blandas med lösningar som har pH över 7,5, t.ex. natriumbikarbonat injektionslösning. Ceftazidim och aminoglykosider får inte blandas i samma infusionslösning på grund av risken för utfällning.

Kanyler och katetrar för intravenöst bruk bör spolas med koksaltlösning mellan administrering av ceftazidim och vancomycin för att undvika utfällning.

Läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel med undantag av de som anges i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Färdigberedd lösning: Lösningen är kemiskt och fysikaliskt stabil i 6 timmar vid 25 °C och i 12 timmar vid 5 °C när vatten för injektionsvätskor, 10 mg/ml (1 %) lidokainlösning, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, Ringer laktatlösning eller 100 mg/ml (10 %) glukoslösning har använts för beredning. Från en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara injektionsflaskan/flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### Ceftazidim Fresenius Kabi 1 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Förpackning: Injektionsflaska av klart typ II-glas med typ I-gummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock av plast.

Innehåll: en förpackning innehåller:

1 x 10 ml injektionsflaska

10 x 10 ml injektionsflaskor

### Ceftazidim Fresenius Kabi 2 000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Förpackning: Flaska av klart typ II-glas med typ I-gummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock av plast.

Innehåll: en förpackning innehåller:

1 x 50 ml flaska

10 x 50 ml flaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

### *Intravenös injektion*

För en intermittent intravenös injektion ska ceftazidim pulver till injektionsvätska lösas i vatten för injektionsvätskor (se tabellen nedan). Injicera lösningen sakta in i venen under högst 5 minuter eller administrera den via infusionsslangen.

### *Intramuskulär injektion (1 000 mg)*

Ceftazidim ska lösas i vatten för injektionsvätskor eller i 10 mg/ml (1 %) lidokainhydroklorid injektionsvätska enligt följande tabell. De anvisningar som ges i produktresumén för lidokain ska kontrolleras innan ceftazidim blandas med lidokain.

### *Intravenös infusion (se avsnitt 4.2)*

För en intravenös infusion ska innehållet i en 2 g infusionsflaska lösas i 10 ml vatten för injektionsvätskor (för bolus) och i 50 ml vatten för injektionsvätskor (för intravenös infusion) eller i en kompatibel intravenös vätska. Administreras som intravenös infusion under 15–30 minuter. En intermittent infusion kan administreras intravenöst via Y-koppling med en kompatibel lösning. Administrering av andra infusionslösningar bör avbrytas medan infusionsvätska innehållande ceftazidim ges.

Alla storlekar av injektionsflaskor för Ceftazidim Fresenius Kabi levereras med undertryck. När pulvret löses upp frisätts koldioxid och ett övertryck utvecklas i flaskan. Små koldioxidbubblor i den färdigberedda lösningen har ingen betydelse.

## **Instruktioner för beredning**

Se tabellen för tillsatsvolym och lösningskoncentrationer som kan vara till nytta när fraktionsdoser behövs.

Injektionsflaskans/Flaskans storlek	Volym lösningsmedel (ml)	Ungefärlig koncentration (mg/ml)
1 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning		
1 g intramuskulärt	3 ml	260
1 g intravenös bolus	10 ml	90
2 000 mg pulver till injektions- eller infusionsvätska, lösning		
2 g intravenös bolus	10 ml	170



2 g intravenös infusion	50 ml*	40
-------------------------	--------	----

\* Obs.: Tillsatsen ska ske i två steg.

### **Kompatibla intravenösa injektionsvätskor:**

Vid ceftazidimkoncentration 40–260 mg/ml kan Ceftazidim Fresenius Kabi pulver till injektionsvätska blandas med vanligt förekommande infusionslösningar:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (fysiologisk koksaltlösning)
- Ringer-laktatlösning
- glukoslösning 100 mg/ml (10 %)

När lösningen bereds för intramuskulärt bruk kan Ceftazidim Fresenius Kabi pulver till injektionsvätska även lösas i lidokainlösning 10 mg/ml (1 %).

När produkten löses frigörs koldioxid och ett positivt tryck utvecklas. För att underlätta användning ska följande beredningsteknik iakttas.

#### *Instruktioner för beredning:*

1 g intramuskulärt/intravenöst:

#### Beredning av lösningar för bolusinjektion

1. För in sprutnålen genom injektionsflaskans propp och injicera rekommenderad volym lösningsmedel. Vakuumet kan underlätta insprutning av lösningsmedlet. Dra ut nålen ur flaskan.
2. Skaka flaskan för att lösa upp pulvret: koldioxid frigörs och en klar lösning bildas inom cirka 1 till 2 minuter.
3. Vänd injektionsflaskan upp och ned. Håll sprutkolven helt intryckt, för in nålen genom injektionsflaskans propp och dra upp hela lösningsvolymen i sprutan (trycket i injektionsflaskan kan göra det lättare att dra upp lösningen). Kontrollera att nålen stannar kvar i lösningen och inte når ovanför ytan. Den uppdragna lösningen kan innehålla små bubblor koldioxid men de saknar betydelse.

Dessa lösningar kan ges direkt i venen eller i infusionsslangen om patienten får vätskor parenteralt. Ceftazidim är kompatibelt med de ovanstående infusionsvätskorna.

#### 2 g flaska för infusion

Beredning av infusionslösningar från ceftazidim injektionsvätska i vanliga flaskor (minipåse eller byrett-typset):

2. För in sprutnålen genom flaskans propp och injicera 10 ml lösningsmedel.
2. Dra ut nålen och skaka flaskan tills lösningen är klar.
3. För inte in någon ventilationsnål förrän pulvret har lösts upp. För in en ventilationsnål genom flaskans propp för att utjämna trycket i flaskan.
4. Överför den färdigberedda lösningen till den slutliga tillförselvehikeln (t.ex. minipåse eller byrett-typset) till en total volym på minst 50 ml och administrera genom intravenös infusion under 15–30 min.

Obs! För att produkten ska förbli steril är det viktigt att ventilationsnålen inte sticks in i injektionsflaskan/flaskan innan pulvret har löst sig.

Beredning ska göras under aseptiska förhållanden.

Endast för engångsbruk.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.  
Lösningen kan användas endast om den är klar och fri från synliga partiklar.  
Innehåller inte bakterieendotoxiner.

Färgen på ceftazidimlösning är svagt gul till bärnstensfärgad beroende på koncentration, lösningsmedel och förvaringsbetingelser. Produktens effekt påverkas inte negativt av dessa färgvariationer om produkten behandlas enligt rekommendationerna.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
SE-751 74 Uppsala  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1 g: 24673  
2 g: 24674

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

Datum för det första godkännandet: 28.11.2008  
Datum för den senaste förnyelsen: 22.10.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.8.2024