

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: 1 injektiopullo sisältää 1 g keftatsidiimia (pentahydraattina).
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: 1 injektiopullo sisältää 2 g keftatsidiimia (pentahydraattina).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: Natriumkarbonaatti; yksi injektiopullo sisältää noin 52 mg natriumia
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: Natriumkarbonaatti; yksi injektiopullo sisältää noin 104 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Sairaalakeuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
- 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 infektiioon.

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 ≥ 40 kg painavat lapset

Jaksoittainen anto		
<i>Infektio</i>	<i>Annos</i>	
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	100-150 mg/kg/vrk 8 tunnin välein, enintään 9 g/vrk ¹	
Kuumeinen neutropenia	2 g 8 tunnin välein	
Sairaalakeuhkokuume		
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus		
Bakteremia*		
Luu- ja nivelinfektiot		
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	1-2 g 8 tunnin välein	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot		
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti		
Komplisoituneet virtsatieinfektiot		
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		
Jatkuva infuusio		
<i>Infektio</i>	<i>Annos</i>	
Kuumeinen neutropenia	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 4-6 g jatkuvana infuusiona 24 tunnin välein ¹	
Sairaalakeuhkokuume		
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot		
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus		
Bakteremia*		
Luu- ja nivelinfektiot		
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot		
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot		
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti		
¹ 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	<i>Infektio</i>	<i>Tavanomainen annos</i>
Jaksoittainen anto		
	Komplisoituneet virtsatieinfektiot	100-150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään
	Krooninen märkäinen	

	välikorvatulehdus	6 g/vrk
	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	
Jatkuva infuusio		
	Kuumeinen neutropenia	60-100 mg/kg
	Sairaalakeuhkokuume	kyllästysannoksena ja sen jälkeen
	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	jatkuvana infuusiona 100-200 mg/kg/vrk, enintään 6 g/vrk
	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	<i>Infektio</i>	<i>Tavanomainen annos</i>
Jaksoittainen anto		
	Useimmat infektiot	25-60 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen ¹
¹ ≤ 2 kk:n ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväisillä keftatsidiimin puoliintumisaika seerumissa voi olla 3-4-kertainen aikuisiin verrattuna. * Kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin kohdassa 4.1 lueteltuun infektiioon.		

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Taulukko 3: Ceftazidim MIP Pharma -valmisteen suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jaksoittainen infuusio

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Keftatsidiimi in suositeltu kerta-annos (g)	Annosväli (tuntia)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Vaikeissa 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 MIP Pharma -valmisteen suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jatkuva infuusio

Aikuiset ja ≥ 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
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Ei arvioitu

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

Lapset < 40 kg

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

Jos Ceftazidim MIP Pharma -valmiste 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 dialyysineestettä).

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

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

Taulukko 5: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemofiltration yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistoi- minta (kreatiniini- puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun ultrafiltraationopeus (ml/min) on ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

Taulukko 6: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemodialyysin yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistoi- minta (kreatiniini- puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun dialyysivirtausnopeus on ¹ :					
	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

¹ Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

Antotapa

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu, kuten muidenkin beetalaktaamiantibiootien 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.

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, keftatsidiimihoito 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 keftatsidiimihoitoa uudelleen.

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 bakteriperäistä aivokalvotulehdusta, iho- ja pehmyskudosinfektioita 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 *Clostridioides 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 kreatiniinimäärytyksen tuloksiin.

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

Natriumpitoisuus

Tärkeää tietoa yhdestä Ceftazidim MIP Pharma -valmisteiden sisältämästä aineesta:

Ceftazidim MIP Pharma 1 g sisältää noin 52 mg natriumia injektiopulloa kohti, joka vastaa 2,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Ceftazidim MIP Pharma 2 g sisältää noin 104 mg natriumia injektiopulloa kohti, joka vastaa 5,2 % 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 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 MIP Pharma -valmistetta 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 koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Infektiot</u>		Kandidiaasi (myös vaginiitti ja sammus)		
<u>Veri ja imukudos</u>	Eosinofilia Trombosytoosi	Neutropenia Leukopenia Trombosytopenia		Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia Lymfocytoosi
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Anafylaksia (myös bronkospasmi ja/tai hypotensio) (ks. kohta 4.4)
<u>Hermosto</u>		Päänsärky Huimaus		Neurologiset seurausvaikutukset ¹ Parestesia
<u>Verisuonisto</u>	Laskimotulehdus tai tromboflebiitti laskimoon annettaessa			
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Ripuli	Antibioottiripuli ja koliitti ² (ks. kohta 4.4) Vatsakipu Pahoinvointi		Paha maku suussa

		Oksentelu		
<u>Maksa ja sappi</u>	Ohimenevä yhden tai useamman maksaentsyymi-arvon kohoaminen ³			Keltaisuus
<u>Iho ja ihonalainen kudosis</u>	Makulopapulaarinen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma	Kutina		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, Erythema multiforme, Angioedeema, Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ⁴ , Äkillinen yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		Ohimeneviä kohonneita veren urea- ja ureatyppi- ja/tai seerumin kreatiniiniarvoja	Interstitiaalineriitti 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 ⁵			
<p>¹ Neurologisia seurausvaikutuksia, kuten vapinaa, myokloniaa, kouristuskohtauksia, enkefalopatiaa ja kooma, on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden Ceftazidim MIP Pharma -annosta ei ole pienennetty asianmukaisesti.</p> <p>² Ripulin ja koliitin taustalla voi olla <i>Clostridioides difficile</i> -infektio ja pseudomembranoottinen koliitti.</p> <p>³ ALAT, ASAT, LDH, GGT, alkalinen fosfataasi.</p> <p>⁴ Yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), joka on liitetty keftatsidiimiin, on raportoitu harvoin.</p> <p>⁵ Positiivinen Coombsin koe kehittyy noin 5 prosentille potilaista, ja se voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tulokseen.</p>				

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

Seerumin keftatsidiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai 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 keftasiimipitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (%T > MIC).

Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi keftatsidiimille voi johtua yhdestä tai useammasta mekaniemistä, 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).

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle keftatsidiimille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Yleisesti herkät lajit
<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
Lajit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<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> Klebsiella-lajit (muut) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Serratia-lajit <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{ff} Viridans -ryhmän streptococcus
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium perfringens</i> Peptostreptococcus-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>Clostridioides 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
^f Metisilliinille herkillä <i>S. aureus</i> -kannoilla katsotaan olevan luontaisesti alhainen herkkyys keftatsidiimille. Kaikki metisilliinille resistentit <i>S. aureus</i> -kannat ovat resistenttejä keftatsidiimille. ^{ff} <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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

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

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

Keftatsidiimia ja aminoglykosidejä ei saa sekoittaa samaan infuusiolaitteistoon tai injektioruiskuun.

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

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Käyttövalmiin liuoksen kesto aika

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

Pakkauskoot: Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

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 koko	Lisättävä liuotinmäärä (ml)	Keskimääräinen pitoisuus (mg/ml)
1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten		
1 g	Lihakseen	3 ml
	Boluksena laskimoon	10 ml
	Infusiona laskimoon	50 ml*
		260
		90
		20
2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten		
2 g	Boluksena laskimoon	10 ml
	Infusiona laskimoon	50 ml*
		170
		40

* Huom: Lisätään kahdessa vaiheessa.

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

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat liuottimet soveltuvat liuoksen valmistamiseen:

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

Lihakseen annettaessa keftatsidiimi voidaan liuottaa myös 1-prosenttiseen lidokaiinihydrokloridiliuokseen.

Liuosten valmistaminen bolusinjektiota varten

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula injektiopullon sulkimen läpi, ja ruiskuta pulloon suositeltu määrä liuotinta. Vedä neula pois pullosta.
2. Ravista pulloa, jotta kuiva-aine liukenee: hiilidioksidia vapautuu, ja noin 1-2 minuutissa muodostuu kirkas liuos.
3. Käännä pullo ylösalaisin. Pidä ruiskun mäntä pohjaan painettuna, työnnä neula injektiopullon sulkimen läpi ja vedä koko liuosmäärä ruiskuun (paine pullossa voi helpottaa liuoksen vetämistä). Varmista, että neulan kärki pysyy liuoksessa eikä jää pullon 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 yleisimmin käytettyjen infuusionesteiden kanssa.

Infuusioliuosten valmistaminen tavallisessa injektiopullossa

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

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

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Saksa
Puhelin: 0049 (0) 6842 9609 0
Faksi: 0049 (0) 6842 9609 355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: 31666
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: 31667

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.08.2015
Viimimmän uudistamisen päivämäärä: 18.03.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftazidim MIP Pharma 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Ceftazidim MIP Pharma 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: 1 injektionsflaska innehåller 1 g ceftazidim (som pentahydrat).
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: 1 injektionsflaska innehåller 2 g ceftazidim (som pentahydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: Natriumkarbonat; varje injektionsflaska innehåller cirka 52 mg natrium.
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: Natriumkarbonat; varje injektionsflaska innehåller cirka 104 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Vitt eller svagt guldfärgat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ceftazidim MIP Pharma 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 dialys hos patienter som står på CAPD.

Behandling av patienter med bakteriemi som inträffar i samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna upptagna 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 bör kombineras med andra antibakteriella medel om möjliga orsakande bakterier kan ligga utanför dess mikrobiologiska spektrum.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabell 1: Vuxna och barn ≥ 40 kg

Intermittent administrering	
<i>Infektion</i>	<i>Dos som ska administreras</i>
Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	100 till 150 mg/kg/dag var 8:e timme, högst 9 g per dag ¹
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 dialys hos patienter som står på CAPD	
Komplicerade urinvägsinfektioner	1–2 g var 8:e eller 12:e timme
Perioperativ profylax vid transuretral resektion av prostatan (TURP)	1 g vid induktion av anestesi och en andra dos då katetern avlägsnas
Kronisk varig otitis media	1 g till 2 g var 8:e timme
Malign extern otit	
Kontinuerlig infusion	
<i>Infektion</i>	<i>Dos som ska administreras</i>
Febril neutropeni	Laddningsdos på 2 g följt av en kontinuerlig infusion med 4 till 6 g var 24:e timme ¹
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 dialys hos patienter som står på CAPD	
¹ 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 upptagna i förteckningen i avsnitt 4.1.	

Tabell 2: Barn < 40 kg

<i>Spädbarn och småbarn > 2 månader och barn < 40 kg</i>	<i>Infektion</i>	<i>Vanlig dos</i>
Intermittent administrering		
	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

	Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	doser, högst 6 g/dag
	Bakteriell meningit	
	Bakteriemi*	
	Skelett- och ledinfektioner	100–150 mg/kg/dag uppdelat på 3 doser, högst 6 g/dag
	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
	Komplicerade intraabdominella infektioner	
	Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD	
Kontinuerlig infusion		
	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 dialys hos patienter som står på CAPD	
<i>Nyfödda och spädbarn ≤ 2 månader</i>	<i>Infektion</i>	<i>Vanlig dos</i>
Intermittent administrering		
	De flesta infektioner	25–60 mg/kg/dag uppdelat på två doser ¹
¹ 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 upptagna i förteckningen i avsnitt 4.1.		

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Ceftazidim MIP Pharma 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 bör den dagliga dosen vanligtvis inte överskrida 3 g till personer över 80 års ålder.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ceftazidim utsöndras oförändrat av njurarna. Till patienter med nedsatt njurfunktion bör doseringen därför minskas (se även avsnitt 4.4).

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

Tabell 3: Rekommenderade underhållsdoser av Ceftazidim MIP Pharma vid nedsatt njurfunktion – intermittent infusion

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Rekommenderad Ceftazidim MIP Pharma-dos per dostillfälle (g)	Doseringsfrekvens (timintervall)
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

Till patienter med allvarliga infektioner ska dosen per doseringstillfälle ökas med 50 % eller doseringsfrekvensen ökas.

Till barn ska kreatininclearance justeras efter kroppsytta eller lean body mass.

Barn < 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)**	Serumkreatinin cirka* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Rekommenderad individuell dos mg/kg kroppsvikt	Doseringsfrekvens (timintervall)
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 MIP Pharma vid nedsatt njurfunktion – kontinuerlig infusion

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Doseringsfrekvens (timintervall)
50-31	150-200 (1.7-2.3)	Laddningsdos på 2 g följt av 1 g till 3 g/24 timmar
30-16	200-350 (2.3-4.0)	Laddningsdos på 2 g följt av 1 g/24 timmar
≤ 15	> 350 (> 4.0)	Ej utvärderat

Försiktighet tillråds vid dosval. Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Barn < 40 kg

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

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

Hemodialys

Halveringstiden i serum under hemodialys varierar mellan 3 och 5 timmar.

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

Peritonealdialys

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

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

För patienter med njursvikt som behandlas med kontinuerlig arteriovenös hemodialys eller högflödes hemofiltration på intensivvårdsavdelningar: 1 g dagligen antingen som en enkeldos eller i uppdelade doser. För lågflödes hemofiltration följs den dos som rekommenderas under nedsatt njurfunktion.

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

Tabell 5: Dosriktlinjer för kontinuerlig venovenös hemofiltration

Kvarvarande njurfunktion (kreatininclearance ml/min)	Underhållsdos (mg) för en ultrafiltrationshastighet (ml/min) på ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Underhållsdos som administreras var 12:e timme.

Tabell 6: Dosriktlinjer för kontinuerlig venovenös hemodialys

Kvarvarande njurfunktion (kreatininclearance i ml/min)	Underhållsdos (mg) för ett dialysat med en flödeshastighet på ¹ :					
	1,0 liter/h			2,0 liter/h		
	Ultrafiltrationshastighet (liter/h)			Ultrafiltrationshastighet (liter/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

¹ Underhållsdos som administreras var 12:e timme.

Administreringssätt

Ceftazidim MIP Pharma 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 MIP Pharma -lösningar kan ges direkt i venen eller föras in i slangen på ett infusionsaggregat om patienten erhåller parenterala vätskor.

Den rekommenderade standardmetoden för administrering är intravenös intermittent injektion eller intravenös kontinuerlig infusion. Intramuskulär administrering ska endast övervägas när det intravenösa sättet inte är möjligt eller mindre lämpligt för patienten.

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

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, 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

Överkänslighet

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner, måste behandlingen med ceftazidim avbrytas omedelbart och lämpliga akuta åtgärder måste 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 betalaktam.

Försiktighet ska iakttas om ceftazidim ges till patienter som tidigare haft en icke allvarlig form av överkänslighet mot andra betalaktamer.

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.

Mikrobiologiskt spektrum

Ceftazidim har ett begränsat antibakteriellt spektrum. Det är endast lämpligt som enda medel vid behandling av vissa typer av infektioner om den dokumenterade eller sannolikt orsakande patogenen förväntas vara känslig 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). Information om förekomsten av ESBL producerande organismer måste därför tas med vid val av behandling med ceftazidim.

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 terapi med ceftazidim och administrering av specifik behandling för *Clostridioides difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar 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 därför övervakas noggrant med avseende på både säkerhet och effekt. Neurologiska sequelae har ibland rapporterats när dosen inte minskats till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Överväxt av icke-känsliga organismer

Långvarig användning kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer (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 tester och analyser

Ceftazidim påverkar inte enzymbaserade tester för glykosuri, men viss påverkan (falskt positiv) kan förekomma med kopparreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

Ceftazidim påverkar inte alkalisk-pikrat-assay för kreatinin.

Utvecklingen av ett positivt Coombs test, som förknippas med användning av ceftazidim hos omkring 5 % av patienterna, kan påverka korstest av blod.

Natriuminnehåll

Viktig information om ett av innehållsämnen i Ceftazidim MIP Pharma:

Ceftazidim MIP Pharma 1 g innehåller 52 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för vuxna.

Ceftazidim MIP Pharma 2 g innehåller 104 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för vuxna.

Detta bör 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 om ceftazidim föreslås administreras samtidigt med kloramfenikol bör risken för antagonism övervägas.

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).

Ceftazidim MIP Pharma 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. 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, makulopapulös eller urtikariellt utslag, smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion, samt positivt Coombs test.

Data från sponsrade och osponsrade 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 marknadsföring 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 ¹ Parestesi
<u>Blodkärl</u>	Flebit eller tromboflebit vid intravenös administrering			
<u>Magtarmkanalen</u>	Diarré	Antibiotika-associerad diarré och kolit ² (se avsnitt 4.4) Buksmärta Illamående Kräkningar		Smakförändring
<u>Lever och gallvägar</u>	Övergående förhöjda värden av ett eller flera leverenzym ³			Gulsot

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Makulopapulöst eller urtikariellt utslag	Klåda		Toxisk epidermal nekrolys, Stevens–Johnsons syndrom, Erythema multiforme, Angioödem, Läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁴ , 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 administreringsstället</u>	Smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion	Feber		
<u>Undersökningar</u>	Positivt Coombs test ⁵			

¹ Det har förekommit rapporter om neurologiska sequelae, bland annat tremor, myokloni, krampanfall, encefalopati och koma hos patienter med nedsatt njurfunktion för vilka dosen av Ceftazidim MIP Pharma inte minskats korrekt.

² Diarré och kolit kan förknippas med *Clostridioides difficile* och kan uppträda som pseudomembranös kolit..

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkaliskt fosfatas.

⁴ Det har förekommit sällsynta rapporter där DRESS har associerats med ceftazidim.

⁵ 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 via webbplats: 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: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Cefalosporiner, tredje generationen, ATC-kod: J01DD02.

Verkningsmekanism

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

PK/PD-förhållande

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 (dvs. %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), bland annat 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 organismer
- bakteriella effluxpumpar.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för ceftazidim och listas här: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen för förvärdad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistenssituationen är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala prevalensen för resistens är sådan att användbarheten av ceftazidim för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligtvis känsliga arter
<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativa aerobes:</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.
Arter för vilka förvärdad resistens kan vara ett problem
<u>Gramnegativa aerobes:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^{f+} <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<p><i>Klebsiella</i> spp. (andra) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i></p>
<p><u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Staphylococcus aureus</i>^ε <i>Streptococcus pneumoniae</i>^{εε} <i>Streptococcus</i> Viridans grupp</p>
<p><u>Grampositiva anaerobes:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><u>Gramnegativa anaerobes:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.</p>
<p>Naturligt resistenta arter:</p>
<p><u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Enterococcus</i> spp., bland annat <i>Enterococcus faecalis</i> och <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.</p>
<p><u>Grampositiva anaerobes:</u> <i>Clostridioides difficile</i></p>
<p><u>Gramnegativa anaerobes:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (många stammar av <i>Bacteroides fragilis</i> är resistenta).</p>
<p><u>Andra:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.</p>
<p>^ε <i>S. aureus</i> som är meticillinkänslig anses ha naturligt låg känslighet för ceftazidim. Alla meticillinresistenta <i>S. aureus</i> är resistenta mot ceftazidim. ^{εε} <i>S. pneumoniae</i> som uppvisar intermediär känslighet eller är resistenta mot penicillin kan förväntas uppvisa åtminstone nedsatt känslighet för ceftazidim. ⁺ Höga resistensfrekvenser har observerats i ett eller flera områden/länder/regioner inom EU.</p>

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 toppnivåerna i plasma 46, 87 respektive 170 mg/l. Kinetiken för ceftazidim är linjär inom enkeldosintervallet på 0,5 till 2 g efter intravenös eller intramuskulär dosering.

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, kammervatten, 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 eller mer uppnås dock i CSF om meningerna är inflammerade.

Metabolism

Ceftazidim metaboliseras inte.

Eliminering

Efter parenteral administrering minskar nivåerna i plasma med en halveringstid på 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 bör reduceras (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Förekomst av lindrig till måttlig leverdysfunktion 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 varierade från 3,5 till 4 timmar efter en singeldos eller 7 dagars upprepad dosering två gånger dagligen med 2 g IV-bolusinjektioner till äldre patienter, 80 år eller äldre.

Pediatrisk population

Halveringstiden för ceftazidim är förlängd hos för tidigt födda och 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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceftazidim.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat, vattenfritt

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Ceftazidim är mindre stabilt i injektionslösning innehållande natriumbikarbonat i jämförelse med andra intravenösa vätskor. Det rekommenderas därför inte som spädningsmedel.

Ceftazidim och aminoglykosider ska inte blandas i samma infusionsaggregat eller spruta.

Utfällning har rapporterats då vancomycin tillsatts lösning med ceftazidim. Det rekommenderas att infusionsaggregat och katetrar för intravenöst bruk spolas mellan administreringen av dessa två medel.

6.3 Hållbarhet

4 år

Hållbarhet för beredd lösning

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos den beredda lösningen är 6 timmar vid 25°C och 12 timmar vid 2-8°C. Efter beredning med lidokain: använd omedelbart (inom 2 timmar). Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: Pulver i en 15 ml injektionsflaska av klart glas (typ I), försluten med brombutylgummipropp (typ I) och ett blått "flip-off" aluminiumlock.

Ceftazidim MIP Pharma 2 g: Pulver i en 50 ml injektionsflaska av klart glas (typ II), försluten med brombutylgummipropp (typ I) och ett blått "flip-off" aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, eller 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

När produkten löses upp frisätts koldioxid och ett övertryck utvecklas. Små koldioxidbubblor i den beredda lösningen kan man bortse ifrån.

Beredningsanvisningar

Se tabell för tillsatsvolym och lösningskoncentrationer, vilket kan vara användbart när fraktionsdoser behövs.

Injektionsflaskans storlek	Mängd spädningsmedel som ska tillsättas (ml)	Ungefärlig koncentration (mg/ml)	
1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning			
1 g	Intramuskulärt	3 ml	260
	Intravenös bolus	10 ml	90
	Intravenös infusion	50 ml*	20
2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning			
2 g	Intravenös bolus	10 ml	170
	Intravenös infusion	50 ml*	40
* Obs: Tillsättning ska ske i två steg.			

Lösningarna varierar i färg från ljus gula till bärnstensfärgade beroende på koncentration, spädningsmedel och förvaringsförhållanden. Inom de angivna rekommendationerna påverkas inte produktens effekt negativt av sådana färgvariationer.

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Nedanstående spädningsvätskor är lämpliga för beredning av lösningen:

- Vatten för injektionsvätskor
- Glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

När lösningen bereds för intramuskulärt bruk kan ceftazidim även lösas upp i 1% lidokainlösning.

Beredning av lösningar för bolusinjektion

1. För in sprutnålen genom flaskans propp och injicera rekommenderad volym spädningsvätska. Avlägsna sprutnålen.

2. Lös upp genom att skaka flaskan: koldioxid frisätts och en klar lösning erhålls på ungefär 1 till 2 minuter.

3. Vänd injektionsflaskan. Med sprutkolven helt intryckt; för in nålen genom flaskans propp och dra upp hela lösningsvolymen i sprutan (trycket i injektionsflaskan kan underlätta uppdragandet). Kontrollera att nålen stannar kvar i lösningen och inte hamnar ovanför ytan. Den uppdragna lösningen kan innehålla små bubblor koldioxid, vilket man kan bortse ifrån.

Dessa lösningar kan ges direkt i venen eller via slangen på ett infusionsaggregat om patienten får parenterala vätskor. Ceftazidim är kompatibel med de vanligaste intravenösa vätskorna.

Beredning av lösningar till intravenös infusion

Bered genom att använda totalt 50 ml kompatibel spädningsvätska (listade ovan) som tillsätts i TVÅ steg enligt nedan.

1. För in sprutnålen genom injektionsflaskans propp och injicera 10 ml spädningsvätska.
2. Avlägsna nålen och skaka flaskan tills en klar lösning erhålls.

3. För inte in någon ventilationsnål förrän läkemedlet har lösts upp. För in en ventilationsnål genom flaskans propp så att trycket utjämnas.
4. Överför den beredda lösningen till slutlig tillförselvehikeln (t.ex. minipåse eller byrett-typsset) till en total volym på minst 50 ml och administrera genom intravenös infusion under 15 till 30 min.
Obs: För att bevara produktens sterilitet är det viktigt att ventilationsnålen inte förs in genom flaskans propp förrän läkemedlet har lösts upp.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tyskland
Tfn: 0049 (0) 6842 9609 0
Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceftazidim MIP Pharma 1 g: 31666
Ceftazidim MIP Pharma 2 g: 31667

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13.08.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 18.03.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.12.2024