

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ceftazidim MIP 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ceftazidim MIP 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g: 1 hetteglass inneholder 1 g ceftazidim (som pentahydrat).
2 g: 1 hetteglass inneholder 2 g ceftazidim (som pentahydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 g: Natriumkarbonat, som tilsvarer ca. 52 mg natrium per hetteglass.
2 g: Natriumkarbonat, som tilsvarer ca. 104 mg natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

1 g: pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
2 g: pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt eller blekgult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ceftazidim MIP er indisert til behandling av infeksjoner listet opp nedenfor hos voksne og barn, inkludert spedbarn (helt fra fødsel).

- Nosokomial pneumoni
- Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose
- Bakteriell meningitt
- Kronisk suppurativ otitis media
- Ondartet otitis externa
- Kompliserte urinveisinfeksjoner
- Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner
- Kompliserte intra-abdominale infeksjoner
- Ben- og leddinfeksjoner
- Peritonitt i forbindelse med dialyse hos pasienter på CAPD.

Behandling av pasienter med bakteriemi som forekommer i assosiasjon med, eller mistenkes å være assosiert med, enhver av infeksjonene på listen ovenfor.

Ceftazidim kan brukes til behandling av pasienter med nøytropeni med feber som antas å skyldes en bakteriell infeksjon.

Ceftazidim kan brukes som perioperativ profylakse mot urinveisinfeksjoner hos pasienter som får trans-uretral reseksjon av prostata (TURP).

Valget av ceftazidim skal basere seg på dets antibakterielle spektrum, som hovedsaklig er begrenset til aerobe Gram-negative bakterier (se pkt 4.4 og 5.1).

Ceftazidim skal administreres samtidig med andre antibakterielle legemidler når det er sannsynlig at infeksjonen også skyldes andre bakterier som ikke faller innenfor ceftazidims antibakterielle spektrum.

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for relevant bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabell 1: Voksne og barn ≥ 40 kg

Intermitterende administrasjon	
Infeksjon	Dose som skal administreres
Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	100-150 mg/kg/dag hver 8. time, maksimalt 9 g per dag ¹
Febril nøytropeni	2 g hver 8. time
Nosokomial pneumoni	
Bakteriell meningitt	
Bakteriemi*	
Ben- og leddinfeksjoner	1-2 g hver 8. time
Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	
Kompliserte intra-abdominale infeksjoner	
Peritonitt i forbindelse med dialyse hos pasienter på CAPD	
Kompliserte urinveisinfeksjoner	1-2 g hver 8. time eller hver 12. time
Perioperativ profylakse ved transuretral reseksjon av prostata (TURP)	1 g ved induksjon av anestesi, og en andre dose når kateteret fjernes
Kronisk suppurativ otitis media	1 g til 2 g hver 8 .time
Ondartet otitis externa	
Kontinuerlig infusjon	
Infeksjon	Dose som skal administreres
Febril nøytropeni	Startdose på 2 g etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 4 til 6 g hver 24. time ¹
Nosokomial pneumoni	
Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	
Bakteriell meningitt	
Bakteriemi*	
Ben- og leddinfeksjoner	
Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	
Kompliserte intra-abdominale infeksjoner	
Peritonitt i forbindelse med dialyse hos pasienter på CAPD	

¹ Hos voksne med normal nyrefunksjon har 9 g/dag blitt brukt uten bivirkninger.
* Dersom assosiasjon, eller mistanke om assosiasjon, til infeksjoner listet i pkt. 4.1.

Tabell 2: Barn < 40 kg

<i>Spedbarn og småbarn > 2 måneder og barn < 40 kg</i>	<i>Infeksjon</i>	<i>Vanlig dose</i>
Intermitterende administrasjon		
	Kompliserte urinveisinfeksjoner	100-150 mg/kg/dag fordelt på 3 doser, maksimalt 6 g/dag
	Kronisk suppurativ otitis media	
	Ondartet otitis externa	
	Barn med nøytropeni	150 mg/kg/dag fordelt på 3

	Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	doser, maksimalt 6 g/dag
	Bakteriell meningitt	
	Bakteriemi*	
	Ben- og leddinfeksjoner	100-150 mg/kg/dag fordelt på 3 doser, maksimalt 6 g/dag
	Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	
	Kompliserte intra-abdominale infeksjoner	
	Peritonitt i forbindelse med dialyse hos pasienter på CAPD	
Kontinuerlig infusjon		
	Febril nøytropeni	Startdose på 60-100 mg/kg etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 100-200 mg/kg/dag, maksimalt 6 g/dag
	Nosokomial pneumoni	
	Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	
	Bakteriell meningitt	
	Bakteriemi*	
	Ben- og leddinfeksjoner	
	Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	
	Kompliserte intra-abdominale infeksjoner	
	Peritonitt i forbindelse med dialyse hos pasienter på CAPD	
<i>Spedbarn ≤ 2 måneder</i>	<i>Infeksjon</i>	<i>Vanlig dose</i>
Intermitterende administrasjon		
	De fleste infeksjoner	25-60 mg/kg/dag fordelt på 2 doser ¹

¹ Hos spedbarn ≤ 2 måneder kan halveringstiden til ceftazidim i serum være 3-4 ganger lengre enn hos voksne.

* Dersom assosiasjon, eller mistanke om assosiasjon, til infeksjoner listet i pkt. 4.1.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ceftazidim administrert som kontinuerlig infusjon hos spedbarn under 2 måneder har ikke blitt fastslått.

Eldre

Men tanke på aldersrelatert reduksjon av clearance for ceftazidim, bør ikke den daglige dosen overstige 3 g hos pasienter over 80 år.

Redusert leverfunksjon

Tilgjengelige data indikerer ikke behov for dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ikke data fra pasienter med betydelig nedsatt leverfunksjon (se også pkt.5.2). Det anbefales tett klinisk monitorering av sikkerhet og effekt.

Redusert nyrefunksjon

Ceftazidim skilles ut uforandret via nyrene. Dosen bør derfor reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 4.4).

Det bør gis en startdose på 1 g. Vedlikeholdsdose bør baseres på kreatininclearance.

Tabell 3: Anbefalt vedlikeholdsdose av Ceftazidim MIP hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon - intermitterende infusjon

Voksne og barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Ca. serumkreatinin mikromol/l (mg/dl)	Anbefalte doseenheter for ceftazidim (g)	Doseringsfrekvens (timer)
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

Hos pasienter med alvorlige infeksjoner skal enten doseenheten økes med 50 % eller doseringsfrekvensen økes.

Hos barn skal kreatininclearance justeres for kroppsoverflate eller fettfri kroppsmasse ("lean body mass").

Barn < 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)**	Ca. serumkreatinin* mikromol/l (mg/dl)	Anbefalt individuell dose mg/kg kroppsvikt	Doseringsfrekvens (timer)
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
* Nivåene av serumkreatinin er veiledende verdier som ikke nødvendigvis indikerer samme grad av reduksjon for alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon.			
** Enten målt, eller estimert basert på kroppsoverflate.			

Tett klinisk monitorering av sikkerhet og effekt er anbefalt.

Tabell 4: Anbefalt vedlikeholdsdose av Ceftazidim-MIP hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon –
kontinuerlig infusjon

Voksne og barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Ca. serumkreatinin mikromol/l (mg/dl)	Doseringsfrekvens (timer)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Startdose på 2 g etterfulgt av 1 g til 3 g /24 timer
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Startdose på 2 g etterfulgt av 1 g/24 timer
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Ikke evaluert

Forsiktighet tilrådes ved valg av dose. Tett klinisk monitorering av sikkerhet og effekt er anbefalt.

Barn < 40 kg

Sikkerhet og effekt av ceftazidim administrert som kontinuerlig infusjon hos barn < 40 kg med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått. Tett klinisk monitorering av sikkerhet og effekt er anbefalt.

Dersom kontinuerlig infusjon gis til barn med nedsatt nyrefunksjon, skal kreatininclearance justeres for kroppsoverflate eller fettfri kroppsmasse ("lean body mass").

Hemodialyse

Halveringstiden i serum ved hemodialyse varierer fra 3 til 5 timer

Etter hver hemodialyseperiode bør vedlikeholdsdosen for ceftazidim gjentas ifølge tabellen under.

Peritonealdialyse

Ceftazidim kan brukes ved peritonealdialyse og kontinuerlig ambulatorisk peritoneal dialyse (CAPD).

I tillegg til intravenøs bruk, kan ceftazidim inkorporeres i dialysevæsken (vanligvis 125 til 250 mg til 2 liter dialyseløsning).

Til pasienter med nyresvikt på kontinuerlig arteriovenøs hemodialyse eller hemodialyse med filter for høy gjennomstrømming ("high-flux") på intensivavdeling: 1 g daglig enten som en enkeltdose eller fordelt på flere doser. For hemofiltrering med lav gjennomstrømming ("low-flux"): følg doseanbefalingene som er gitt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For pasienter med venovenøs hemofiltrering og venovenøs hemodialyse, følg doseringsanbefalingene i tabellen under.

Tabell 5: Doseringsanbefaling ved kontinuerlig venovenøs hemofiltrering

Residual nyrefunksjon (kreatininclearance ml/min)	Vedlikeholdsdose (mg) ved ultrafiltreringsrate (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 Vedlikeholdsdosen skal administreres hver 12. time.

Tabell 6: Doseringsanbefaling ved kontinuerlig venovenøs hemodialyse

Residual nyrefunksjon (kreatininclearance ml/min)	Vedlikeholdsdose (mg) for dialysat med "flow rate" på ¹ :					
	1,0 liter/time			2,0 liter/time		
	Ultrafiltreringsrate (liter/time)			Ultrafiltreringsrate (liter/time)		
	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 Vedlikeholdsdosen skal administreres hver 12. time.

Administrasjonsmåte

Ceftazidim MIP skal administreres ved intravenøs injeksjon eller infusjon, eller ved dyp intramuskulær injeksjon. Anbefalte injeksjonssteder for intramuskulær injeksjon er øvre ytre kvadrant av *gluteus maximus* eller den laterale delen av låret. Ceftazidim MIP-løsninger kan gis direkte i venen eller i slanger fra et gitt sett, dersom pasienten får væske parenteralt.

Standard anbefalt administrasjonsvei er intravenøs intermitterende injeksjon eller intravenøs kontinuerlig infusjon. Intramuskulær administrasjon bør kun vurderes når intravenøs administrasjonsvei ikke er mulig eller mindre egnet for pasienten.

Dosen som gis er avhengig av alvorlighet, følsomhet, sted og type av infeksjon og pasientens alder og nyrefunksjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre cefalosporiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Sykehistorie med alvorlig hypersensitivitet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor andre typer av betalaktamantibiotika (penicilliner, monobaktamer og karbapenemer).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitetsreaksjoner

Som med alle betalaktamantibiotika er det rapportert alvorlige og i sjeldne tilfeller fatale hypersensitivitetsreaksjoner. Hvis alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner oppstår må behandling med ceftazidim avsluttes umiddelbart og adekvate akuttiltak må igangsettes.

Før oppstart av behandling må det fastslås om pasienten har en sykehistorie med alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner overfor ceftazidim, andre cefalosporiner eller overfor andre typer av betalaktamantibiotika. Forsiktighet må utvises dersom ceftazidim gis til pasienter som har en sykehistorie med ikke-alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner overfor betalaktamantibiotika.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert med ukjent hyppighet i forbindelse med ceftazidim-behandling.

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner.

Hvis det vises tegn og symptomer på disse reaksjonene, skal behandlingen med ceftazidim avbrytes umiddelbart, og en alternativ behandling må vurderes.

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN, DRESS eller AGEP ved bruk av ceftazidim, skal ikke behandling med ceftazidim startes opp igjen for denne pasienten på noe tidspunkt.

Antibakterielt aktivitetsspektrum

Ceftazidim har et begrenset antibakterielt aktivitetsspektrum. Det er ikke egnet som monoterapi til behandling av visse typer infeksjoner med mindre patogenet allerede er dokumentert og kjent for å være følsomt, eller det er en veldig høy mistanke om at de(n) sannsynlige patogen(ene) vil være egnet for behandling med ceftazidim. Dette gjelder særlig når det vurderes behandling av pasienter med bakteriemi eller ved behandling av bakteriell meningitt, hud- og bløtvevsinfeksjoner og ben- og leddinfeksjoner. I tillegg er ceftazidim utsatt for hydrolyse av betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBL). Det bør derfor tas hensyn til informasjon om utbredelse av ESBL-produserende organismer ved valg av ceftazidim til behandling.

Pseudomembranøs kolitt

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert ved nesten alle antibiotika, inkludert ceftazidim, og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter med diarè under eller etter administrering av ceftazidim (se pkt. 4.8). Det bør vurderes å seponere behandling med ceftazidim og administrere spesifikk behandling for *Clostridioides difficile*. Legemidler som hemmer peristaltikk må ikke gis.

Nyrefunksjon

Samtidig behandling med høye doser av cefalosporiner og nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid) kan ha negativ innvirkning på nyrefunksjonen.

Ceftazidim elimineres via nyrene, og dosen må derfor reduseres avhengig av grad av nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal monitoreres nøye med hensyn til både sikkerhet og effekt. Det er sjeldent rapportert om nevrologiske følgetilstander når dosen ikke har blitt redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.2 og 4.8).

Overvekst av ikke-følsomme organismer

Langvarig bruk kan resultere i overvekst av ikke-følsomme organismer (f.eks. Enterococcer, sopp) som kan kreve avbrudd i behandlingen eller andre egnede tiltak. Gjentatt vurdering av pasientens tilstand er avgjørende.

Interferens med laboratorietesting

Ceftazidim interfererer ikke med enzym-baserte tester for glykosuri, men det kan forekomme noe interferens (falsk-positiv) med tester som baserer seg på kopperreduksjon (Benedict's, Fehling's, Clinitest).

Ceftazidim interfererer ikke med alkalisk analyse av kreatinin ("alkaline picrate assay").

Omtrent 5 % av pasientene kan få positivt utslag på Coombs test som følge av bruk av ceftazidim, og dette kan interferere med forlikelighetstesting av blod.

Natriuminnhold

Viktig informasjon om ett av innholdsstoffene i Ceftazidim MIP:

Ceftazidim MIP, 1 g, inneholder omtrent 52 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Ceftazidim MIP, 2 g, inneholder omtrent 104 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 5,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført med probenecid og furosemid.

Samtidig bruk av høye doser med nefrotoksiske legemidler kan ha negativ påvirkning på nyrefunksjonen (se pkt. 4.4).

Kloramfenikol er antagonistisk *in vitro* med ceftazidim og andre cefalosporiner. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent, men dersom det foreslås samtidig administrering av ceftazidim og kloramfenikol må den mulige antagonismen vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av ceftazidim hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, utvikling av embryo/foster, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Ceftazidim MIP skal kun forskrives til gravide kvinner dersom den potensielle nytten overstiger risikoen.

Amming

Ceftazidim skilles ut i morsmelk hos mennesker i små mengder, men ved terapeutiske doser er det ikke forventet noen effekter på barnet som ammes. Ceftazidim kan brukes under amming.

Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det kan likevel oppstå uønskede effekter (f.eks. svimmelhet), som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt 4.8).

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er eosinofili, trombocytose, flebitt eller tromboflebitt ved intravenøs administrasjon, diaré, forbigående økning av leverenzymmer, makulopapuløst utslett eller urtikaria, smerter og/eller inflammasjon etter intramuskulær injeksjon og positiv Coombs test.

Data fra sponsede og ikke-sponsede kliniske studier er brukt til å bestemme frekvensen av vanlige og mindre vanlige bivirkninger. Frekvensen av de andre bivirkningene er hovedsaklig bestemt ut fra data fremkommet etter markedsføring, og refererer til rapporteringshyppighet i stedet for den sanne frekvensen. Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad. Følgende inndeling er brukt for klassifisering av frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Candidiasis (inkludert vaginitt og munntøske)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Eosinofili Trombocytose	Nøytropeni Leukopeni Trombocytopeni		Agranulocytose Hemolytisk anemi Lymfocytose
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (inkludert bronkospasme og/eller hypotensjon) (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet		Nevrologiske følgetilstander ¹ Parestesi
Karsykdommer	Flebitt eller tromboflebitt ved intravenøs administrering			
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Antibiotika-assosiert diaré og kolitt ² (se pkt. 4.4) Abdominalsmert er Kvalme Oppkast		Vond smak
Sykdommer i lever og galleveier	Forbigående økning i en eller flere hepatiske enzymer ³			Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Makulopapuløstut slett eller urtikaria	Pruritus		Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, Erythema

				multiforme, Angioødem, DRESS ⁴ , Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i nyre og urinveier		Forbigående økning av urea i blod, urea nitrogen i blod og/ eller serumkreatinin	Interstitiell nefritt Akutt nyresvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsste det	Smerter og/eller inflammasjon etter intramuskulær injeksjon	Feber		
Undersøkelser	Positiv Coombs test ⁵			
¹ Det er rapportert nevrologiske følgetilstander inkludert tremor, myokloni, kramper, encefalopati og koma hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor dosen av ceftazidim ikke er tilstrekkelig redusert. ² Diaré og kolitt kan være forbundet med <i>Clostridioides difficile</i> og kan fremstå som pseudomembranøs kolitt. ³ ALAT (SGPT), ASAT (SOGT), LHD, GGT, alkalisk fosfatase. ⁴ I sjeldne tilfeller er det rapportert at DRESS har blitt assosiert med ceftazidime. ⁵ Omtrent 5 % tester positivt på Coombs test og kan interferere med forlikelighetstesting av blod.				

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til nevrologiske følgetilstander som encefalopati, kramper og koma.

Symptomer på overdose kan oppstå dersom dosen ikke reduseres tilstrekkelig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

Serumnivå av ceftazidim kan reduseres ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tredje generasjons cefalosporiner
ATC kode: J01D D02

Virkningsmekanisme

Ceftazidim hemmer syntesen av bakteriecellevegg ved å binde seg til penicillinbindende proteiner (PBP). Dette fører til avbrudd i biosyntesen av celleveggen (peptidoglykan), som igjen fører til bakteriell cellyse og død.

PK/PD forhold

For cefalosporiner er det vist at den viktigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeksen som har sammenheng med *in vivo* effekt, er prosentandel av doseringsintervallene hvor ikke-bundet konsentrasjon av ceftazidim forblir over den minste hemmende konsentrasjon (MIC) for de individuelle bakteriene (dvs. %T > MIC).

Resistensmekanisme

Bakteriell resistens overfor ceftazidim kan oppstå på grunn av en eller flere av følgende mekanismer:

- hydrolyse av betalaktamaser. Ceftazidim kan effektivt hydrolyseres av betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBL), inkludert SHV familien av ESBLs og AmpC enzymer som kan være induert eller kontinuerlig deaktivert av visse aerobe Gram-negative bakterielle arter.
- ceftazidim kan ha redusert affinitet for penicillinbindende proteiner
- yttermembran impermeabilitet, som begrenser ceftazidims tilgang til penicillinbindende proteiner hos Gram-negative organismer
- bakterielle "efflux"-pumper.

Følsomhetstesting av knekkpunkter

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST) for ceftazidim og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologisk følsomhet

Forekomst av ervervet resistens kan variere geografisk og innenfor tid for utvalgte arter. Lokal informasjon om resistens bør oppsøkes, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Dersom det er nødvendig bør eksperter rådføres når lokal forekomst av resistens er slik at nytten av ceftazidim, i det minste for noen typer av infeksjoner, er tvilsom.

Vanligvis følsomme arter
<u>Gram-positive aerobe:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negative aerobe:</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. (andre) <i>Providencia</i> spp.
Arter hvor ervervet resistens kan være et problem
<u>Gram-negative aerobe:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^{£+} <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. (andre) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-positive aerobe:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [£]

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{εε} <i>Viridans</i> gruppe streptokokker
<u>Gram-positive anaerobe:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gram-negative anaerobe:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Naturlig resistente organismer
<u>Gram-positive aerobe:</u> Enterococcer inkludert <i>Enterococcus faecalis</i> og <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Gram-positive anaerobe:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gram-negative anaerobe:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (flere stammer av <i>Bacteroides fragilis</i> er resistente).
<u>Andre:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
^ε <i>S. aureus</i> , som er meticillin-følsom, er ansett for å ha naturlig lav følsomhet overfor ceftazidim. Alle meticillin-resistente <i>S. aureus</i> er resistente overfor ceftazidim.
^{εε} <i>S. pneumoniae</i> som viser intermediær følsomhet eller er resistent overfor penicillin kan forventes å vise i det minste redusert følsomhet overfor ceftazidim.
⁺ Høye resistensrater er blitt observert i ett eller flere områder/land/regioner innen EU.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær administrering av 500 mg og 1 g ceftazidim ble maksimale plasmanivåer på henholdsvis 18 og 37 mg/l oppnådd raskt. Fem minutter etter intravenøs bolusinjeksjon av 500 mg, 1 g eller 2 g var plasmanivåene henholdsvis 46, 87 og 170 mg/l. Kinetikken til ceftazidim er lineær innenfor endose områder på 0,5 til 2 g ved intravenøs eller intramuskulær dosering.

Distribusjon

Ceftazidims proteinbinding i serum er lav og på omtrent 10 %. Konsentrasjoner som overstiger MIC for vanlige patogener kan oppnås i vev som ben, hjerte, galle, sputum, vandig øyevæske, synovialvæske, pleuravæske, og peritonealvæske. Ceftazidim går lett over i placenta og skilles ut i morsmelk. Ceftazidim passerer i liten grad intakt blod-hjerne-barriere, noe som resulterer i lave konsentrasjoner i CSF i fravær av inflammasjon. Konsentrasjoner på 4 til 20 mg/l eller mer oppnås i CSF ved inflammasjon i hjernebinnen.

Biotransformasjon

Ceftazidim metaboliseres ikke.

Eliminasjon

Etter parenteral administrering reduseres plasmanivåene med en halveringstid på omtrent 2 timer. Ceftazidim skilles ut uforandret gjennom urinen ved glomerulær filtrasjon. Omtrent 80 til 90 % av dosen gjenfinnes i urinen innen 24 timer. Mindre enn 1 % skilles ut via galle.

Spesielle pasientpopulasjoner

Redusert nyrefunksjon

Eliminering av ceftazidim er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og dosen skal reduseres (se pkt. 4.2).

Redusert leverfunksjon

Lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde ingen effekt på farmakokinetikken til ceftazidim hos pasienter som fikk 2 g intravenøst hver 8. time i 5 dager. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering fra den normale dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, forutsatt at nyrefunksjonen ikke er nedsatt (se pkt 4.2).

Eldre

Den reduserte clearance av ceftazidim observert hos eldre pasienter var primært på grunn av aldersrelatert reduksjon i nyrefunksjonen. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden lå på mellom 3,5 og 4 timer etter enkeltdose eller 2 ganger daglig i 7 dager med 2 g i.v. bolusinjeksjon hos eldre pasienter over 80 år.

Pediatrisk populasjon

Halveringstiden for ceftazidim er forlenget hos premature og nyfødte med 4,5 til 7,5 timer etter doser på 25 til 30 mg/kg. Ved 2 måneders alder er halveringstiden i samme område som hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført for ceftazidim.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumkarbonat, vannfritt

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Ceftazidim er mindre stabil i natriumbikarbonatinjeksjoner enn i andre intravenøse væsker. Det anbefales ikke som fortynningsmiddel.

Ceftazidim og aminoglykosider skal ikke blandes i samme infusjonssett eller sprøyte.

Presipitering har blitt rapportert når vancomycin har blitt tilsatt til ceftazidim i løsninger. Det anbefales at infusjonssett og intravenøse slanger blir spylt mellom administrering av disse to legemidlene.

6.3 Holdbarhet

4 år

Lagringstiden for ferdig tilberedt løsning

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdig tilberedt løsning har blitt vist i 6 timer ved 25 °C og i 12 timer ved 2–8 °C. Etter rekonstituering med lidokain: Bruk umiddelbart (innen 2 timer). Av mikrobiologiske hensyn skal den klargjorte løsningen brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 g: Pulver i 15 ml fargeløst hetteglass (type I), lukket med en gummipropp av brombutyl (type I) og

en blå flipp-off hette av aluminium.

2 g: Pulver i 50 ml fargeløst hetteglass (type II), lukket med en gummipropp av brombutyl (type I) og en blå flipp-off hette av aluminium.

Pakningsstørrelser: Pakninger med 1, 5 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Når produktet løses opp, vil det utvikles karbondioksid som gir et overtykk. Små bobler med karbondioksid i den rekonstituerte løsningen kan ses bort fra.

Instruksjon for rekonstituering

Se tabellen for volumer som skal tilsettes og løsningens konsentrasjon. Dette kan være nyttig når deldoser er påkrevet.

Størrelse på hetteglass		Mengde fortynningsvæske som skal tilsettes (ml)	Omtrentlig konsentrasjon (mg/ml)
1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning			
1 g	Intramuskulær	3 ml	260
	Intravenøs bolus	10 ml	90
	Intravenøs infusjon	50 ml*	20
2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning			
2 g	Intravenøs bolus	10 ml	170
	Intravenøs infusjon	50 ml*	40
* Merk: Væsken skal tilsettes i to omganger			

Løsningen varierer i farge fra lys gul til lys oransje avhengig av konsentrasjon, fortynningsvæske og oppbevaringsbetingelser. Produktets potens påvirkes ikke negativt av slik fargevariasjon når det er rekonstituert innenfor de oppgitte anbefalingene.

Kompatibilitet med intravenøse væsker

Følgende oppløsningsvæsker egner seg til klargjøring av oppløsningen:

- Vann til injeksjonsvæsker
- Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning

Ceftazidim kan rekonstitueres til intramuskulær bruk med 1 % lidokainhydroklorid injeksjonsvæske.

Tilberedning av løsning til bolusinjeksjon

1. Sett sprøytenålen inn i hetteglasset gjennom hetten og injiser det anbefalte volumet av fortynningsvæsken. Fjern nålen.
2. Rist for å løse opp pulveret: karbondioksid frigis og en klar løsning oppnås innen 1 til 2 minutter.
3. Snu hetteglasset opp ned. Sett nålen inn i hetteglasset med sprøytens pumpe presset helt ned, og trekk ut totalvolumet inn i sprøyten (trykket i hetteglasset kan hjelpe til med å dra ut volumet). Se til at nålen er i løsningen og ikke i gassen over løsningen. Løsningen kan inneholde små bobler med karbondioksid, men dette kan ses bort fra.

Disse løsningene kan gis direkte i en vene eller i slangen på et infusjonssett dersom pasienter får væske parenteralt. Ceftazidim er kompatibel med de vanligst brukte intravenøse væskene.

Tilberedning av løsning til i.v. infusjon

Tilbered ved å bruke totalt 50 ml av kompatibel fortynningsvæske, som tilsettes i TO omganger som beskrevet under.

1. Sett sprøytenålen inn i hetteglasset gjennom hetten og injiser 10 ml av løsningen.
2. Trekk ut nålen og rist hetteglasset. Dette gir en klar løsning.
3. Ikke sett inn nålen for å frigi gass før produktet er løst opp. Sett inn nål for å frigi gass for å lette på trykket i hetteglasset.

4. Overfør den rekonstituerte løsningen til endelig utleveringsutstyr (f.eks. mini-bag eller burette-type set). Det totale volumet er 50 ml. Administrer ved intravenøs infusjon over 15 til 30 minutter.

Merk: For å bevare produktets sterilitet er det viktig at nålen for å frigi gass ikke settes i hetteglasset før produktet er løst opp.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

1 g: 13-9652
2 g: 13-9653

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.03.2015
Dato for siste fornyelse: 12.02.2020

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2024