

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftazidim hameln 500 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller ceftazidimpentahydrat motsvarande 500 mg ceftazidim.

Hjälpämne med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller 25 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Vitt eller ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ceftazidim hameln 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
- Komlicerade urinvägsinfektioner
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Skelett- och ledinfektioner
- Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (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	
Infektion	Dos som ska administreras
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 timme 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 suppurativ otitis media	1 g till 2 g var 8:e timme
Malign extern otit	
Kontinuerlig infusion	
Infektion	Dos som ska administreras
Febril neutropeni	Laddningsdos på 2 g följt av en kontinuerlig infusion av 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 som upptas 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	150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Malign extern otit	
	Neutropena barn	
	Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	
	Bakteriell meningit	
	Bakteriemi*	100–150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Skelett- och ledinfektioner	
	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 av 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	
Nyfödda och spädbarn ≤ 2 månader	Infektion	Vanlig dos
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 den hos vuxna.

* I samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna som upptas i förteckningen i avsnitt 4.1.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ceftazidim hameln 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.

Nedsatt leverfunktion

Tillgängliga 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.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Tabell 3.: Rekommenderade underhållsdoser av Ceftazidim hameln vid nedsatt njurfunktion – intermittent infusion

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance [ml/min]	Ungefärligt serumkreatinin [μ mol/l] (mg/dl)	Rekommenderad dos Ceftazidim hameln 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]**	Ungefärligt serumkreatinin* [μ 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 hameln vid nedsatt njurfunktion – kontinuerlig infusion

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance [ml/min]	Ungefärligt serumkreatinin [μ 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 hameln 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 till dialysvätskan (vanligtvis 125-250 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

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

Ceftazidim hameln 500 mg ska administreras genom intravenös injektion eller genom djup intramuskulär injektion. Rekommenderade intramuskulära injektionsställen är den övre yttre kvadranten av *gluteus maximus* eller lårets laterala del. Ceftazidim hameln-lösningar kan ges direkt i en ven. Den rekommenderade standardmetoden för administrering är intravenös intermittent injektion. Intramuskulär administrering ska endast övervägas när det intravenösa sättet inte är möjligt eller mindre lämpligt för patienten.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

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

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

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 *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken 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).

Hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar (SCARs, severe cutaneous adverse reactions), 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 hudbiverkningar. 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.

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/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-analys för kreatinin.

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

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 25 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,25 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel administreras endast efter beredning – se avsnitt 6.6.

Vid beräkning av det totala natriuminnehållet i den färdigberedda lösningen ska natriuminnehållet i spädningsvätskan inkluderas. Närmare uppgifter om natriuminnehållet i vätskan som används för att späda lösningen finns i produktresumén till den spädningsvätska som används.

Detta ska särskilt beaktas för patienter som ordinerats natriumfattig 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 av detta fynd är inte känt, 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 hameln ska förskrivas till gravida kvinnor endast om fördelen överväger risken.

Amning

Ceftazidim utsöndras i bröstmjolk 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 på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. yrsel) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

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

Data från sponsrade och icke-sponsrade 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 godkännande för försäljning 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
Infektioner och infestationer		Candidainfektioner (inklusive vaginit och muntorsk)		
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili Trombocytos	Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni		Agranulocytos Hemolytisk anemi Lymfocytos
Immunsystemet				Anafylaxi (inklusive bronkospasm och/eller hypotoni) (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel		Neurologiska sequelae ¹ Parestesi
Blodkärlet	Flebit eller tromboflebit vid intravenös administrering			
Magtarmkanalen	Diarré	Antibiotika-associerad diarré och kolit ² (se avsnitt 4.4) Buksmärta Illamående		Smakförändringar

		Kräkningar		
Lever och gallvägar	Övergående förhöjda värden av ett eller flera leverenzym ³			Gulsot
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulöst eller urtikariellt utslag	Klåda		Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioödem Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁴ Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar		Övergående förhöjda värden av blodurea, blodureakväve och/eller serumkreatinin	Interstitiell nefrit Akut njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion	Feber		
Undersökningar	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 inte minskats korrekt.

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

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

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

⁵ Ett positivt Coombs test utvecklas hos omkring 5 % av patienterna och kan påverka korstestning 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdoser

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

Symtom på överdoser 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 cellväggssynt genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta gör att cellväggen (peptidoglykan) biosyntes avbryts, vilket leder till bakteriell cellys och celledöd.

PK/PD-förhållande

För cefalosporiner har det viktigaste farmakokinetiska-farmakodynamiska indexet som korrelerar med *in vivo*-effekt visat sig vara den procentandel av doseringsintervallet i vilken 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-enzym 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 vid känslighetstestning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för ceftazidim och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen av förvärvad 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 aerober</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativa aerober</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (andra) <i>Providencia spp.</i>
Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem
<u>Gramnegativa aerober</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (andra) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositiva aerober</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{££} <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Grampositiva anaerober</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gramnegativa anaerober</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Naturligt resistenta arter
<u>Grampositiva aerober</u> Enterococci bland annat <i>Enterococcus faecalis</i> och <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Grampositiva anaerober</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegativa anaerober</u> <i>Bacteroides spp.</i> (många stammar av <i>Bacteroides fragilis</i> är resistenta)
<u>Andra</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
[£] <i>S. aureus</i> som är meticillinkänslig anses ha naturligt låg känslighet för ceftazidim. Alla meticillinresistenta <i>S. aureus</i> är resistenta mot ceftazidim. ^{££} <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.

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 2,0 g efter intravenös eller intramuskulär dosering.

Distribution

Mindre än 10 % av ceftazidim är plasmaproteinbundet. Koncentrationer som överskrider MIC för vanliga patogener kan uppnås i vävnader, vätskor och sekret som t.ex. skelett, hjärta, galla, sputum, kammarvatten, synovial-, pleura- och peritonealvätska.

Ceftazidim passerar placenta med lätthet och utsöndras i bröstmjolk. Penetrationen av den intakta blod-hjärnbarriären är svag, vilket resulterar i låga nivåer av ceftazidim i CSF vid frånvaro av inflammation. Koncentrationer på 4 till 20 mg/l 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

Elimineringen 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 elimineringshalveringstiden varierade från 3,5 till 4 timmar efter en enkeldos 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

Gångse 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

6.2 Inkompatibiliteter

Ceftazidim är mindre stabilt i injektionslösning innehållande natriumbikarbonat än i andra intravenösa vätskor. Natriumbikarbonat rekommenderas därför inte som spädningsmedel.

Ceftazidim och aminoglykosider bör inte blandas i samma infusionsaggregat eller spruta. Utfällning har rapporterats då vancomycin tillsatts lösning med ceftazidim. Infusionsaggregat, kanyler och katetrar för intravenöst bruk bör därför spolas med koksaltlösning mellan administrering av ceftazidim och vancomycin.

6.3 Hållbarhet

Öppnade injektionsflaskor: 2 år

Efter beredning och spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats i 3 timmar vid 25 °C och i 24 timmar vid 2 till 8 °C. Den beredda och utspädda lösningen är inte ljuskänslig.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för beredning och utspädning utesluter risken för kontaminering.

Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning/ öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas med bromobutylgummipropp och aluminiumförsegling eller aluminiumförsegling med blått "flip-off"-lock. Varje förpackning innehåller 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskor med Ceftazidim hameln levereras med undertryck. När produkten löses upp frisätts koldioxid och ett övertryck bildas. Små koldioxidbubblor i den beredda lösningen kan man bortse ifrån.

Beredningsanvisningar

Se tabell över tillsatta volymer och erhållna koncentrationer som kan vara till hjälp när inte hela innehållet doseras.

Presentation	Administreringsväg	Mängd spädningsmedel som ska tillsättas (ml)	Ungefärlig ceftazidimkoncentration [mg/ml]
500 mg	intramuskulär injektion	1,5	260
	intravenös bolus	5	90

Obs!

Volymen av den färdiga ceftazidimlösningen kommer bli större än den tillsatta volymen spädningsvätska, vilket resulterar i koncentrationerna i mg/ml i ovanstående tabell.

Lösningarna varierar i färg från färglösa till ljusgula beroende på vilka koncentrationer och förvaringsförhållanden som använts. Inom de angivna rekommendationerna påverkas inte produktens effekt negativt av sådana färgvariationer.

Följande spädningsvätskor rekommenderas:

- 9 mg/ml natriumklorid
- 50 mg/ml glukos, infusionsvätska
- 50 mg/ml glukos och 9 mg/ml natriumklorid; 1:1
- 50 mg/ml glukos och 9 mg/ml natriumklorid; 2:1

- Ringers lösning
- Ringers laktat
- vatten för injektionsvätskor

Ceftazidim i koncentrationer mellan 1 mg/ml och 40 mg/ml är kompatibelt med de spädningsvätskor som anges ovan.

Ceftazidim kan beredas för intramuskulär användning med 10 mg/ml (1%) lidokainhydroklorid, injektionsvätska.

Beredning av lösningar för bolusinjektion

1. För in sprutnålen genom injektionsflaskans förslutning och injicera rekommenderad volym spädningsvätska. Vakuemet kan underlätta insprutning av spädningsvätskan. Dra ut sprutnålen.
2. Lös upp genom att skaka: koldioxid frisätts och en klar lösning erhålls på ungefär 1 till 2 minuter.
3. Vänd på injektionsflaskan. Med sprutkolven helt intryckt, för in nålen genom injektionsflaskans förslutning och dra upp hela lösningsvolymen i sprutan (trycket i flaskan kan underlätta uppdragandet). Kontrollera att nålen stannar kvar i lösningen och inte når ovanför ytan. Den uppdragna lösningen kan innehålla små bubblor koldioxid, vilket man kan bortse ifrån.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66224

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-10-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-28