

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ceftazidim Navamedic 500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Ceftazidim Navamedic 1 g pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning
Ceftazidim Navamedic 2 g pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ceftazidim Navamedic 500 mg
Hvert hetteglass inneholder 500 mg ceftazidim (som penthydrat) med natriumkarbonat (115 mg per gram ceftazidim)

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hvert hetteglass inneholder 26 mg natrium.

Ceftazidim Navamedic 1 g
Hvert hetteglass inneholder 1 g ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (115 mg per gram ceftazidim).

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hvert hetteglass inneholder 52 mg natrium.

Ceftazidim Navamedic 2 g
Hvert hetteglass inneholder 2 g ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (115 mg per gram ceftazidim).

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hvert hetteglass inneholder 104 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. iv/im
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Intravenøs eller intramuskulær injeksjon.
Hetteglasset inneholder hvitt eller gulaktig pulver.

1 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning. iv/im
Pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning. Intravenøs eller intramuskulær injeksjon.
Hetteglasset inneholder hvitt eller gulaktig pulver.

2 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning. iv
Pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning. Intravenøs injeksjon.
Hetteglasset inneholder hvitt eller gulaktig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

- Nosokomial penumoni
- Bronko-pulmonale 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 nøytopeni med feber som antas å skyldes en bakteriell infeksjon.

Ceftazidim kan brukes som peri-operativ profylakse mot urinveisinfeksjoner hos pasienter som får trans-urethral 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 koadministreres med andre antibakterielle legemidler når det er sannsynlig at infeksjonen også skyldes andre bakterier som ikke faller innenfor ceftazidims antibakterielle spekter

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabell 1: Voksne og barn \geq 40 kg

<i>Intermitterende administrasjon</i>	
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 intraabdominale 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	
<i>Kontinuerlig infusjon</i>	
Infeksjon	Dose som skal administreres
Febril nøytropeni	Startdose på 2 g etterfulgt av kontinuerlig infusjon med 4 til 6 g hver 24. time ¹
Nosokomial pneumoni	
Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	
Bakteriell meningitt	Uansett dose av oppløst legemiddel, skal infusjonen ikke vare lengre enn 12 timer (se avsnitt 6.3).
Bakteriemi*	
Ben- og leddinfeksjoner	Dermed skal dosen infusjonsvæske etter tilberedning administreres innen 12 timer, for eksempel 8 g per dag: startdose på 2 g etterfulgt av kontinuerlige infusjoner på 2 g hver 8. time.
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

Spedbarn og småbarn > 2 måneder og barn < 40 kg	Infeksjon	Vanlig dose
<i>Intermitterende administrasjon</i>		
	Kompliserte urinvevsinfeksjoner	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 doser, maksimalt 6 g/dag
	Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose	
	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		
<i>Kontinuerlig infusjon</i>		
	Febril nøytropeni	Startdose på 60-100 mg/kg etterfulgt av en kontinuerlig infusjon med 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	
Spedbarn \leq 2 måneder	Infeksjon	Vanlig dose
<i>Intermitterende administrasjon</i>		
	De fleste infeksjoner	25-60 mg/kg/dag fordelt på 2 doser ¹
¹ Hos spedbarn \leq 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		

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ceftazidim Navamedic 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 mild 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 Navamedic hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

=
intermitterende infusjon

Voksne og barn \geq 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Ca. serum kreatinin μ mol/l (mg/dl)	Anbefalte doseenheter for <u>Ceftazidim Navamedic</u> (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. serum kreatinin* μmol/l (mg/dl)	Anbefalt individuell dose mg/kg kroppsvekt	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 Navamedic hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon – kontinuerlig infusjon

Voksne og barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Ca. serum kreatinin μmol/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 Navamedic 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 ut fra kroppsoverflate eller fettfri kroppsmasse.

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 i peritonealdialyse og kontinuerlig ambulant peritoneal dialysebehandling

(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 high-flux filter på intensivavdeling: 1 g daglig enten som en enkeltdose eller fordelt på flere doser. For low-flux hemofiltrering 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 (kreatinin clearance 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 (kreatinin clearance 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 Navamedic 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-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.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ceftazidim, overfor andre cefalosporiner, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Historie 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 historie med alvorlig hypersensitivitetsreaksjoner overfor ceftazidim, andre cefalosporiner eller overfor andre typer av betalaktamantibiotika. Forsiktighet må utvises dersom ceftazidim gis til pasienter som har historie med ikke-alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner overfor betalaktamantibiotika.

Alvorlige hudreaksjoner

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 AGEPE ved bruk av ceftazidim, skal ikke behandling med ceftazidim startes opp igjen for denne pasienten på noe tidspunkt.

Mikrobiologisk spektrum

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 følsom, 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 prevalens 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 diaré under eller etter administrering av ceftazidim (se pkt. 4.8). Det bør vurderes å seponere behandling med ceftazidim og administrere spesifikk behandling for *Clostridium difficile*. Legemidler som hemmer peristaltikk må ikke gis.

Nyrefunksjonen

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.

Påvirkning på test/assay

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.

Innhold av natrium

Viktig informasjon om ett av innholdsstoffene i Ceftazidim Navamedic:

500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Ceftazidim Navamedic 500 mg inneholder 26 mg natrium pr hetteglass. Dette tilsvarer 1,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

1 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

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

2 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

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

Dette må det tas hensyn til 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, med dersom det foreslås samtidig administrering av ceftazidim og kloramfenikol må den mulige antagonismen vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig.

Graviditet

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

Ceftazidim Navamedic skal forskrives til gravide kun dersom potensiell nytte overstiger risikoen.

Amming

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Det kan likevel oppstå uønskede effekter (f.eks. svimmelhet), som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene 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, smerte og/eller inflammasjon etter intramuskulær injeksjon og positiv Coombs test.

Data fra sponsede og ikke-sponsede kliniske studer er brukt til å bestemme frekvensene for vanlige og mindre vanlige bivirkninger. De andre frekvensene 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 frekvensene:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$),
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
- Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$),
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ukjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ukjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Candidiasis (inkludert vaginitt og munntroske)		
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) Abdominal smerte Kvalme Oppkast		Vond smak
Sykdommer i lever og galleveier	Forbigående økning i en eller flere hepatiske enzymer ³			Gulsott
Hud- og Underhuds-sykdommer	Makulopapulær utslett eller urtikaria	Pruritus		Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioødem Legemiddel-indusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) ⁴ , Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i nyre og urinveier		Forbigående økning av urea i blod, blod urea nitrogen og eller serum kreatinin.	Interstitiell nefritt Akutt nyresvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte 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 Navamedic ikke er tilstrekkelig redusert.

² Diaré og kolitt kan være forbundet med *Clostridium difficile* og kan fremstå som pseudomembranøs kolitt.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalisk fosfatase

⁴ Det har vært rapportert sjeldne tilfeller hvor DRESS har blitt assosiert med Ceftazidim.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til neurologiske 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).

Serumkonsentrasjonen 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

Virkemekanisme:

Ceftazidim hemmer syntese av bakteriell cellevegg ved å binde seg til penicillinbindende proteiner (PBP). Dette fører til avbrudd i biosyntesen av cellevegg (peptidoglykan), som igjen fører til bakteriell cellelysis og død.

PK/PD forhold

For cefalosporiner er det vist at den viktigste farmakokinetikk-farmakodynamikk-indeks 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 induisert eller kontinuerlig utsatt for deaktivering av undertrykkingsmekanismer hos 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.

Brytningspunkter

MIC brytningspunkter fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er som følger:

Organisme	Brytningspunkt (mg/L)		
	S	I	R

<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Brytningspunkter ikke relatert til art ²	≤ 4	8	> 8

S = sensitiv, I = intemediær, R = resistent

¹Brytningspunkt er relatert til behandling med høye doser (2 g x 3)

²Brytningspunkter som ikke er relatert til art har hovedsaklig blitt bestemt på bakgrunn av PK/PD data og er uavhengig av MIC distribusjonen av spesifikke organismer. De er kun til bruk for arter som ikke er nevnt i tabellen eller i fotnoter.

Mikrobiologisk følsomhet

Prevalens 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 prevalens av resistens er slik at nytten av ceftazidim i det minste for noen typer av infeksjoner er tvilsom.

<u>Vanligvis følsomme arter</u>
<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.
<u>Arter hvor ervervet resistens kan være et problem</u>
<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> ^{££} <i>Viridans group</i> <i>streptococcus</i>

<u>Gram-positive anaerobe:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gram-negative anaerobe:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Naturlig resistente organismer</u>
<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>Clostridium 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.
[‡] <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. ^{‡‡} <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, pleuralvæske, og peritonealvæske. Ceftazidim går lett over i placenta og skilles ut i morsmelk. Ceftazidim penetrerer dårlig gjennom 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 filtrering. 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

Mild 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 svekket (se pkt 4.2).

Eldre

Den reduserte clearance for 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 IV bolusinjeksjon hos eldre pasienter over 80 år.

Pediatrik 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 sikkerhet, farmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført for ceftazidim.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumkarbonat 115 mg/g ceftazidim.

6.2 Uforlikeligheter

Ceftazidim er mindre stabilt i natriumhydrogenkarbonat injeksjonsløsning enn i andre i.v. væsker. Dette anbefales derfor ikke som en fortynningsvæske. Ceftazidim og aminoglykosider skal ikke blandes i samme infusjons/injeksjonssett eller sprøyte. Utfelling er rapportert når vancomycin er tilsatt oppløsning med ceftazidim. Derfor må infusjons/injeksjonssett eller sprøyte skylles med koksaltløsning mellom administrering av ceftazidim og vancomycin.

6.3 Holdbarhet

3 år (ikke tilberedt preparat)

Etter tilberedning:

Ferdiglaget injeksjonsoppløsning er holdbar 12 timer ved romtemperatur og 24 timer i kjøleskap.

Ferdiglaget infusjonsløsning er holdbar 12 timer ved romtemperatur.

Fra et mikrobiologiske synspunkt, bør den tilberedte oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelsene for ferdiglaget oppløsning brukerens ansvar og er normalt ikke lenger enn 12 timer ved romtemperatur eller 24 timer i kjøleskap for injeksjonsoppløsning eller 12 timer ved romtemperatur ved infusjonsløsning, med mindre tilbredning har blitt gjort under validerte og kontrollerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass med gummipropper av brombutyl og aluminiumsforsegling med «flip-off» lokk. Pakningstørrelser er:

500 mg:	10 x 10 ml hetteglass
1 g:	10 x 10 ml hetteglass
2 g:	1, 5, 10 x 50 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Alle størrelsene av hetteglassene til Ceftazidim Navamedic leveres med undertrykk. Ettersom produktet løses opp, vil det utvikle karbondioksid og gi et overtrykk. 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)
500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning			
500 mg	Intramuskulær	1,5 ml	260
	Intravenøs bolus	5 ml	90
1 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning			
1 g	Intramuskulær	3 ml	260
	Intravenøs bolus	10 ml	90
	Intravenøs infusjon	50 ml*	20
2 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning			
2 g	Intravenøs bolus	10 ml	170
	Intravenøs infusjon	50 ml*	40

* Merk: Væsken skal tilsettes i to omganger

Obs!

- Det resulterende volum av ceftazidim i løsning er høyere på grunn av fortynningsfaktoren av legemidlet, og dette resulterer i konsentrasjonene i ovennevnte tabell.

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

Ceftazidim i konsentrasjoner mellom 1 mg/ml og 40 mg/ml er kompatibel med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske
- M/6 natriumlaktat til injeksjon
- natriumlaktat til injeksjon (Hartmanns oppløsning)
- 5 % dextrose injeksjonsvæske
- 0,225 % natriumklorid og 5% dextrose injeksjonsvæske
- 0,45 % natriumklorid og 5% dextrose injeksjonsvæske
- 0,9 % natriumklorid og 5% dextrose injeksjonsvæske
- 0,18 % natriumklorid og 4% dextrose injeksjonsvæske
- 10 % dextrose Injection

- Dextran 40 injeksjonsvæske 10 % i 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske
- Dextran 40 injeksjonsvæske 10 % i 5 % dextrose injeksjonsvæske
- Dextran 70 injeksjonsvæske 6 % i 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske
- Dextran 70 injeksjonsvæske 6 % i 5 % dextrose injeksjonsvæske.

Ceftazidim ved konsentrasjoner mellom 0,05 mg/ml og 0,25 mg/ml er kompatibel med intraperitoneal dialysevæske (Laktat).

Ceftazidim kan rekonstitueres til intramuskulær bruk med 0,5 % eller 1 % lidokainhydroklorid injeksjonsvæske.

Innholdet av et 500 mg hetteglass av ceftazidim injeksjonsvæske, rekonstituert med 1,5 ml vann til injeksjonsvæske, kan tilsettes metronidazol injeksjonsvæske (500 mg i 100 ml) og begge komponentene vil forbli aktive.

500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning og 1 g, 2 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning:

Tilberedning av løsning til bolusinjeksjon

1. Sett sprøytenålen inn i hetteglasset gjennom hetten og injiser det anbefalte volumet av fortynningsvæsken. Vakuemet kan hjelpe til med å suge væsken inn i hetteglasset. 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.

1 g, 2 g pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning:

Tilberedning av løsning til iv infusjon fra ceftazidim injeksjonsvæske i standard hetteglass (mini-bag eller burette-type sett):

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 minst 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.

Eventuelle rester av antibiotikaløsningen skal kasseres.

Kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: MTnr 05-3498
1 g: MTnr 05-3499
2 g: MTnr 05-3500

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE//SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.12.2006
Dato for siste fornyelse: 11.05.2010

10. OPPDATERINGSDATO

04.10.2024