24. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ceftazidim MIP, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28904

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ceftazidim "MIP"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 g: 1 hætteglas indeholder 1 g ceftazidim (som pentahydrat).

 2 g: 1 hætteglas indeholder 2 g ceftazidim (som pentahydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 g: Natriumcarbonat svarende til ca. 52 mg natrium pr. hætteglas.

2 g: Natriumcarbonat svarende til ca. 104 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 1 g: Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning (i.m./i.v.)

 2 g: Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning (i.v.)

Hvidt eller svagt gult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Ceftazidim "MIP" er indiceret til behandling af nedenstående infektioner hos voksne og børn, herunder nyfødte (fra fødslen).

* Nosokomiel pneumoni
* Bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose
* Bakteriel meningitis
* Kronisk mellemørebetændelse
* Nekrotiserende otitis externa
* Komplicerede urinvejsinfektioner
* Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
* Komplicerede intraabdominale infektioner
* Knogle- og ledinfektioner
* Peritonitis i forbindelse med dialyse hos patienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD).

Behandling af patienter med bakteriæmi, der opstår i forbindelse med, eller hvor der er mistanke om forbindelse med enhver af de ovennævnte infektioner.

Ceftazidim kan anvendes til behandling af neutropene patienter med feber, hvis der er mistanke om, at denne skyldes en bakterieinfektion.

Ceftazidim kan anvendes til perioperativ profylakse mod urinvejsinfektioner hos patienter, der gennemgår transuretral prostataresektion (TURP).

Ved valg af ceftazidim bør der tages højde for lægemidlets antibakterielle spektrum, som overvejende er begrænset til aerobe gramnegative bakterier (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ceftazidim bør administreres sammen med andre antibakterielle midler, når de mulige kausale bakterier ikke falder inden for ceftazidims spektrum.

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibiotika.

**4.2 Dosering og administration**

 **Dosering**

Tabel 1: Voksne og børn ≥ 40 kg

|  |
| --- |
| **Intermitterende administration** |
| *Infektion* | *Dosis* |
| Bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose | 100 til 150 mg/kg/dag hver 8. time, maksimalt 9 g pr. dag1 |
| Febril neutropeni | 2 g hver 8. time |
| Nosokomiel pneumoni |
| Bakteriel meningitis |
| Bakteriæmi\* |
| Knogle- og ledinfektioner | 1-2 g hver 8. time |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Peritonitis i forbindelse med dialyse hos patienter i CAPD |
| Komplicerede urinvejsinfektioner | 1-2 g hver 8. eller 12. time |
| Perioperativ profylakse ved transuretral prostataresektion (TURP) | 1 g ved induktion af anæstesi, og yderligere en dosis ved fjernelse af kateter |
| Kronisk mellemørebetændelse | 1 g til 2 g hver 8. time |
| Nekrotiserende otitis externa |
| **Kontinuerlig infusion** |
| *Infektion* | *Dosis* |
| Infektion | Bolusinjektion på 2 g efterfulgt af kontinuerlig infusion af 4 til 6 g hver 24. time1 |
| Febril neutropeni |
| Nosokomiel pneumoni |
| Bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose |
| Bakteriel meningitis |
| Bakteriæmi\* |
| Knogle- og ledinfektioner |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Peritonitis i forbindelse med dialyse hos patienter i CAPD |
| 1Hos voksne med normal nyrefunktion har 9 g/dag været anvendt uden bivirkninger.\*I forbindelse med eller ved mistanke om forbindelse med enhver af de infektioner, der er nævnt under pkt. 4.1.  |

Tabel 2: Børn < 40 kg

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Spædbørn og småbørn > 2 måneder og børn < 40 kg* | *Infektion* | *Sædvanlig dosis* |
| **Intermitterende administration** |
|  | Komplicerede urinvejsinfektioner | 100-150 mg/kg/dag fordelt på 3 doser, maksimalt 6 g/dag |
| Kronisk mellemørebetændelse |
| Nekrotiserende otitis externa |
| Neutropene børn | 150 mg/kg/dag fordelt på 3 doser, maksimalt 6 g/dag |
| Bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose |
| Bakteriel meningitis |
| Bakteriæmi\* |
| Knogle- og ledinfektioner | 100-150 mg/kg/dag fordelt på 3 doser, maksimalt 6 g/dag |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Peritonitis i forbindelse med dialyse hos patienter i CAPD |
| **Kontinuerlig infusion** |
|  | Febril neutropeni | Bolusinjektion på 60-100 mg/kg efterfulgt af kontinuerlig infusion af 100-200 mg/kg/dag, maksimalt 6 g/dag |
| Nosokomiel pneumoni |
| Bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose |
| Bakteriel meningitis |
| Bakteriæmi\* |
| Knogle- og ledinfektioner |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner |
| Komplicerede intraabdominale infektioner |
| Peritonitis i forbindelse med dialyse hos patienter i CAPD |
| *Nyfødte og spædbørn ≤ 2 måneder* | *Infektion* | *Sædvanlig dosis* |
| **Intermitterende administration** |
|  | De fleste infektioner | 25-60 mg/kg/dag fordelt på 2 doser1 |
| 1Hos nyfødte og spædbørn ≤ 2 måneder kan halveringstiden af ceftazidim i serum være tre til fire gange så lang som halveringstiden hos voksne.\*I forbindelse med eller ved mistanke om forbindelse med enhver af de infektioner, der er nævnt under pkt. 4.1 |

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af ceftazidim administreret som kontinuerlig infusion hos nyfødte og spædbørn ≤ 2 måneder er ikke klarlagt.

Ældre

Ud fra den aldersrelaterede reducerede clearance af ceftazidim hos ældre patienter bør den daglige dosis normalt ikke overstige 3 g hos personer, der er over 80 år.

Nedsat leverfunktion

De tilgængelige data indikerer ikke, at dosisjustering er nødvendigt ved let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen studiedata for patienter med svært nedsat leverfunktion (se også pkt. 5.2). Tæt klinisk overvågning af sikkerhed og virkning tilrådes.

Nedsat nyrefunktion

Ceftazidim udskilles uændret via nyrerne. Dosis skal derfor reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 4.4).

Der bør gives en initial bolusinjektion på 1 g. Vedligeholdelsesdosis bør baseres på kreatininclearance:

Tabel 3: Anbefalede vedligeholdelsesdoser af Ceftazidim "MIP"ved nedsat nyrefunktion – intermitterende infusion

*Voksne og børn* ≥ *40 kg*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance****(ml/min)** | **Omtrentlig serumkreatinin** **µmol/l (mg/dl)** | **Anbefalet dosis af ceftazidim (g)** | **Doseringshyppighed** |
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | 1 | hver 12. time |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | 1 | hver 24. time |
| 15-6 | 350-500 (4,0-5,6) | 0,5 | hver 24. time |
| < 5 | > 500 (> 5,6) | 0,5 | hver 48. time |

Hos patienter med alvorlige infektioner bør dosis øges med 50 %, eller doseringshyppigheden bør øges.

Hos børn skal kreatininclearance justeres i henhold til legemsoverfladeareal eller fedtfri legemsvægt (lean body mass).

*Børn < 40 kg*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Kreatinin-clearance ml/min\*\* | Omtrentlig serumkreatinin\*µmol/l (mg/dl) | Anbefalet enkeltdosis mg/kg kropsvægt  | Doseringshyppighed |
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | 25 | hver 12. time |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | 25 | hver 24. time |
| 15-6 | 350-500 (4,0-5,6) | 12,5 | hver 24. time |
| < 5 | > 500 (> 5,6) | 12,5 | hver 48. time |
| \* Serumkreatininværdierne er vejledende værdier, der ikke nøjagtigt angiver den samme reduktionsgrad for alle patienter med nedsat nyrefunktion. \*\* Anslået legemsoverflade eller målt. |

Nøje klinisk overvågning af sikkerhed og effekt tilrådes.

Tabel 4: Anbefalet vedligeholdelsesdoser af Ceftazidim "MIP" ved nedsat nyrefunktion – kontinuerlig infusion

*Voksne og børn ≥* *40 kg*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance****(ml/min)** | **Omtrentlig serumkreatinin****µmol/l (mg/dl)** | **Doseringshyppighed**  |
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | Bolusinjektion på 2 g efterfulgt af 1-3 g hver 24. time |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | Bolusinjektion på 2 g efterfulgt af 1 g hver 24. time |
| ≤ 15 | > 350 (> 4,0) | Ikke undersøgt |

Der bør udvises sikkerhed ved valg af dosis. Nøje klinisk overvågning af sikkerhed og effekt tilrådes.

*Børn < 40 kg*

Sikkerhed og virkning af ceftazidim administreret som kontinuerlig infusion hos børn < 40 kg med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt.

Hvis kontinuerlig infusion anvendes til børn med nedsat nyrefunktion, skal kreatininclearance justeres i henhold til legemsoverfladeareal eller fedtfri legemsvægt (lean body mass).

Hæmodialyse

Halveringstiden i serum under hæmodialyse ligger mellem 3 og 5 timer.

Efter hver hæmodialyseperiode skal den vedligeholdelsesdosis af ceftazidim, der anbefales i tabellen nedenfor, gentages.

Peritonealdialyse

Ceftazidim kan anvendes ved peritonealdialyse og kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD).

Foruden intravenøs anvendelse kan ceftazidim anvendes i dialysevæsken (sædvanligvis 125-250 mg til 2 liter dialysevæske).

Patienter med nyresvigt i kontinuerlig arterio-venøs hæmodialyse eller high-flux-hæmofiltration på intensivafdelinger: 1 g daglig enten som enkeltdosis eller fordelt på flere doser. Ved low-flux- hæmofiltration anvendes den dosis, der anbefales under nedsat nyrefunktion.

Til patienter, som behandles med venovenøs hæmofiltration eller venovenøs hæmodialyse, følges doseringsanbefalingerne i tabellerne nedenfor.

Tabel 5: Doseringsvejledning ved kontinuerlig venovenøs hæmofiltration

|  |  |
| --- | --- |
| **Residual nyrefunktion (kreatininclearance ml/min)** | **Vedligeholdelsesdosis (mg) ved en ultrafiltreringshastighed (ml/min) på1:** |
| **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 |
| 1Vedligeholdelsesdosis skal administreres hver 12. time. |

Tabel 6: Doseringsvejledning ved kontinuerlig venovenøs hæmodialyse

|  |  |
| --- | --- |
| **Residual nyrefunktion (kreatininclearance ml/min)** | **Vedligeholdelsesdosis (mg) til et dialysat ved en flowhastighed på1:** |
| **1,0 liter/time** | **2,0 liter/time** |
| **Ultrafiltreringshastighed (liter/time)** | **Ultrafiltreringshastighed (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 | 1.000 |
| 15 | 500 | 750 | 750 | 750 | 750 | 1.000 |
| 20 | 750 | 750 | 1.000 | 750 | 750 | 1.000 |
| 1Vedligeholdelsesdosis skal administreres hver 12. time.  |

**Administration**

Ceftazidim "MIP" skal administreres ved intravenøs injektion eller infusion eller ved dyb intramuskulær injektion. Anbefalede intramuskulære injektionssteder er den øvre ydre kvadrant af *gluteus maximus* eller den laterale del af låret. Opløsninger af Ceftazidim "MIP" kan administreres direkte i venen eller indføres i slangen, hvis patienten får parenterale væsker.

Den anbefalede standardadministrationsvej er intermitterende intravenøs injektion eller kontinuerlig intravenøs infusion. Intramuskulær administration bør kun overvejes, hvis intravenøs administration ikke er mulig eller er mindre hensigtsmæssig for patienten.

Dosis afhænger af sværhedsgrad, følsomhed, lokalisation og type af infektion samt patientens alder og nyrefunktion.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre cefalosporiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion) over for enhver anden type af beta-laktamantibiotika (penicilliner, monobaktamer og carbapenemer).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhed

Som med alle andre beta-laktamantibiotika er der observeret alvorlige og i nogle tilfælde letale overfølsomhedsreaktioner. I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal behandling med ceftazidim straks afbrydes og passende procedurer påbegyndes.

Før initiering af behandling skal det klarlægges, om patienten har svære/alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for ceftazidim, andre cefalosporiner eller over for andre typer af beta- laktamer i anamnesen. Der skal udvises forsigtighed, hvis ceftazidim administreres til patienter med ikke alvorlig overfølsomhed over for andre beta-laktamer i anamnesen.

Der er blevet rapporteret svære kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, med hyppigheden "ikke kendt" i forbindelse med ceftazidim-behandling.

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der forekommer tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal ceftazidim omgående seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion, såsom SJS, TEN, DRESS eller AGEP, ved anvendelsen af ceftazidim, må ceftazidim ikke på noget tidspunkt administreres igen til denne patient.

Aktivitetsspektrum

Ceftazidim har et begrænset antibakterielt spektrum og er ikke egnet til anvendelse som eneste lægemiddel ved behandling af visse infektioner, medmindre patogenet allerede er identificeret og har kendt følsomhed over for ceftazidim, eller hvis der er en kraftig mistanke om, at det eller de mest sandsynlige patogener vil være følsomme for behandling med ceftazidim. Dette gør sig især gældende i forbindelse med behandling af patienter med bakteriæmi og ved behandling af bakteriel meningitis, infektioner i hud og slimhinder samt infektioner i knogler og led. Ceftazidim hydrolyseres desuden af flere beta-laktamaser med udvidet spektrum (ESBL´er). Information om prævalensen af ESBL- producerende mikroorganismer skal derfor medtages i overvejelserne, når ceftazidimbehandling vælges.

Pseudomembranøs colitis

Antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis, som i sværhedsgrad kan spænde fra let til livstruende, er blevet rapporteret for næsten alle antibiotika, herunder ceftazidim. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré under eller efter administration af ceftazidim (se pkt. 4.8). Seponering af ceftazidimbehandling og administration af specifik behandling mod *Clostridioides difficile* skal overvejes. Der må ikke administreres lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Nyrefunktion

Samtidig behandling med høje doser cefalosporiner og nefrotoksiske lægemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid) kan have en negativ indvirkning på nyrefunktionen.

Ceftazidim elimineres via nyrerne, og dosis skal derfor reduceres i overensstemmelse med graden af nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat nyrefunktion skal overvåges tæt med hensyn til både sikkerhed og virkning. Neurologiske sequelae er af og til blevet rapporteret, når dosis ikke er blevet reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer

Langvarig anvendelse kan resultere i overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer (f.eks. enterokokker, svampe), som kan nødvendiggøre afbrydelse af behandlingen eller andre passende forholdsregler. Gentagen vurdering af patientens tilstand er essentiel.

Test- og analyseinteraktioner

Ceftazidim påvirker ikke enzymbaserede test for glukosuri, men en let påvirkning (falsk positiv) kan forekomme ved kobberreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

Ceftazidim påvirker ikke alkalisk pikratanalyse for kreatinin.

Udvikling af positiv Coombs test hos ca. 5 % af patienterne i behandling med ceftazidim kan interferere med blodtypematching.

Natriumindhold

Vigtig information om et af de øvrige indholdsstoffer i Ceftazidim "MIP"

Ceftazidim "MIP" 1 g indeholder ca. 52 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,6 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Ceftazidim "MIP" 2 g indeholder ca.104 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,2 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Der bør tages højde for dette hos patienter, der er på en kost med kontrolleret natriumindhold.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er kun blevet udført interaktionsstudier med probenecid og furosemid.

Samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler i høje doser kan have en negativ indvirkning på nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Chloramphenicol har en antagonistisk effekt med ceftazidim og andre cephalosporiner *in vitro*. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt, men hvis samtidig administration af ceftazidim og chloramphenicol overvejes, skal der tages højde for risikoen for antagonisme.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen data.

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af ceftazidim til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Ceftazidim "MIP" må kun ordineres til gravide kvinder, hvis fordelene opvejer risici.

Amning

Ceftazidim udskilles i human mælk i små mængder, men ved terapeutiske doser af ceftazidim forventes der ingen virkning på ammede spædbørn. Ceftazidim "MIP" kan anvendes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan dog forekomme bivirkninger (f.eks. svimmelhed), der kan have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

 De almindeligste bivirkninger er eosinofili, trombocytose, flebitis eller tromboflebitis ved intravenøs administration, diarré, forbigående forhøjede værdier af leverenzymer, makulopapuløst eller urtikarielt udslæt, smerter og/eller inflammation efter intramuskulær injektion samt positiv Coombs test.

Data fra sponsorerede og usponsorerede kliniske forsøg har været anvendt til fastlæggelse af frekvensen af almindelige og ikke almindelige bivirkninger. De frekvenser, der er blevet fastsat for alle andre bivirkninger, er overvejende fastlagt ved anvendelse af data efter markedsføring og refererer til en indberetningsfrekvens snarere end til en reel frekvens. Inden for hver enkelt gruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Der er benyttet følgende konvention til klassificering af frekvensen:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan- klasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Candidiasis (herunder vaginitis og oral trøske) |  |  |
| Blod og lymfesystem | EosinofiliTrombocytose | NeutropeniLeukopeniTrombocytopeni |  | AgranulocytoseHæmolytisk anæmiLymfocytose |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaksi (herunder bronkospasme og/eller hypotension) (se pkt.4.4) |
| Nervesystemet |  | Hovedpine Svimmelhed |  | Neurologiske sequalae1Paræstesi |
| Vaskulære sygdomme | Flebitis eller tromboflebitis ved intravenøs administration |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré | Antibiotika-associeret diarré og colitis2 (se pkt. 4.4) Abdominal­smerter KvalmeOpkastning |  | Dårlig smag i munden |
| Lever og galdeveje | Forbigående forhøjede værdier for et eller flere leverenzymer3 |  |  | Gulsot |
| Hud og subkutane væv | Makulopapuløst eller urtikarielt udslæt | Pruritus |  | Toksisk epidermal nekrolyse,Stevens-Johnson's syndrom, Erythema multiforme, Angioødem,Lægemiddel­reaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS)4, Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| Nyrer og urinveje |  | Forbigående forhøjede værdier af urinstof og urinstof-nitrogen i lodet og/eller serumkreatinin | Interstitiel nefritisAkut nyresvigt |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Smerter og/eller inflammation efter intramuskulær injektion | Feber |  |  |
| Undersøgelser | Positiv Coombs test5 |  |  |  |
| 1Der har været observeret neurologiske sequalae, herunder tremor, myokloni, kramper, encefalopati samt koma hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvor dosis af Ceftazidim "MIP" ikke har været passende reduceret.2 Diarré og colitis kan være associeret med *Clostridioides difficile* og kan vise sig som pseudomembranøs colitis.3 ALAT, ASAT, LHD, GGT, alkalisk fosfatase. 4 Der er rapporteret sjældne tilfælde, hvor DRESS er blevet associeret med ceftazidim.5Der udvikles positiv Coombs test hos ca. 5 % af patienterne, hvilket kan interferere med blodtype-matching. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

 Overdosering kan medføre neurologiske sequalae, herunder encefalopati, kramper og koma.

Der kan forekomme symptomer på overdosering, hvis dosis ikke reduceres til et passende niveau hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Serumniveauer af ceftazidim kan reduceres ved hæmodialyse og peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: J 01 DD 02. Antibakterielle midler til systemisk brug. 3-generations­cefalosporiner

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 **Virkningsmekanisme**

Ceftazidim hæmmer syntesen af bakteriecellevæggen efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP'er). Dette blokerer biosyntesen af cellevæggen (peptidoglykan), hvilket fører til bakteriecellelyse og -død.

**Sammenhæng mellem farmakokinetik og farmakodynamik**

For cefalosporiner er det vigtigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeks, der korrelerer med effekten *in vivo*, vist at være den procent af tiden i doseringsintervallet, hvor den ubundne koncentration ligger over den mindste hæmmende koncentration (MIC) af ceftazidim for de individuelle target-arter (dvs. %T > MIC).

**Resistensmekanisme**

Bakteriel resistens over for ceftazidim kan skyldes en eller flere af følgende mekanismer:

* hydrolyse ved hjælp af beta-laktamaser. Ceftazidim kan hydrolyseres i udstrakt grad af ESBL'er (extended spectrum beta-laktamaser), herunder SHV-familien af ESBL'er, og AmpC-enzymer, der kan induceres eller undergå stabil udvikling i visse aerobe gramnegative bakteriearter
* nedsat affinitet af penicillinbindende proteiner for ceftazidim
* impermeabilitet af den ydre membran, hvilket begrænser adgangen af ceftazidim til penicillinbindende proteiner i gramnegative organismer
* bakterielle efflukspumper.

**Grænseværdier ved følsomhedstestning**

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for ceftazidim og er anført her: <<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>>

**Mikrobiologisk følsomhed**

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og der bør indhentes lokale oplysninger om resistens, især ved behandling af alvorlige infektioner. Ekspertrådgivning bør indhentes, når den lokale forekomst af resistens er sådan, at nytteværdien af ceftazidim til i det mindste nogle typer af infektioner er tvivlsom.

|  |
| --- |
| **Arter, der normalt er følsomme** |
| Grampositive aerobe bakterier: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae* |
| Gramnegative aerobe bakterier:*Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida**Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (andre) *Providencia* spp.  |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| Gramnegative aerobe bakterier: *Acinetobacter baumannii£+**Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae**Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella* spp. (andre) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp.*Morganella morganii* |
| Grampositive aerobe bakterier: *Staphylococcus aureus£**Streptococcus pneumoniae££**Viridans group streptococcus* |
| Grampositive anaerobe bakterier: *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus* spp. |
| Gramnegative anaerobe bakterier:*Fusobacterium* spp. |
| **Naturligt resistente organismer** |
| Grampositive aerobe bakterier:Enterokokker, herunder *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium**Listeria* spp. |
| Grampositive anaerobe bakterier:*Clostridioides difficile* |
| Gramnegative anaerobe bakterier:*Bacteroides* spp. (mange stammer af *Bacteroides fragilis* er resistente). |
| Andre: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp. |
| *£*  *S. aureus*, som er methicillin-følsomme, anses for at have naturlig lav følsomhed over for ceftazidim. Alle methicillin-resistente *S. aureus* er resistente over for ceftazidim.*££* *S. pneumoniae*, som udviser intermediær følsomhed eller er resistent over for penicillin, kan forventes at udvise i det mindste nedsat følsomhed over for ceftazidim.*+* Høj grad af resistens er observeret i et eller flere områder/lande/regioner inden for EU. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intramuskulær administration af 500 mg og 1 g ceftazidim opnås der hurtigt maksimale plasmakoncentrationer på henholdsvis 18 og 37 mg/l. Fem minutter efter en intravenøs bolusinjektion af 500 mg, 1 g eller 2 g ligger plasmakoncentrationen på henholdsvis 46, 87 og 170 mg/l. Kinetikken for ceftazidim er lineær inden for dosisintervallet 0,5 til 2 g efter intravenøs eller intramuskulær dosering (enkeltdosis).

Fordeling

Ceftazidims binding til serumprotein er lav, omkring 10 %. Koncentrationer, der ligger over MIC for almindelige patogener, kan opnås i væv som knogler, hjerte, galde, sputum, kammervæske, ledvæske, pleuravæske og peritonealvæske. Ceftazidim passerer let placenta og udskilles i human mælk. Penetration af den intakte blodhjernebarriere er ringe, hvilket resulterer i lave ceftazidimkoncentrationer i cerebrospinalvæsken (CSF) ved fravær af inflammation. Ved inflammation af meninges opnås der imidlertid koncentrationer på 4 til 20 mg/l eller mere i CSF.

Biotransformation

Ceftazidim metaboliseres ikke.

Elimination

Efter parenteral administration falder plasmaniveauerne med en halveringstid på ca. 2 timer. Ceftazidim udskilles uomdannet i urinen ved glomerulær filtration; ca. 80-90 % af dosis genfindes i urinen i løbet af 24 timer. Mindre end 1 % udskilles via galden.

Særlige patientpopulationer

*Nedsat nyrefunktion*

Eliminationen af ceftazidim er nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosis skal reduceres (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Tilstedeværelse af let til moderat nedsat leverfunktion havde ingen effekt på farmakokinetikken af ceftazidim hos personer, der fik 2 g intravenøst hver 8. time i 5 dage, forudsat at nyrefunktionen ikke var nedsat (se pkt. 4.2).

*Ældre*

Den nedsatte clearance, der observeres hos ældre patienter, skyldtes primært et aldersrelateret fald i den renale clearance af ceftazidim. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid lå mellem 3,5 og 4 timer efter en enkelt dosis eller efter gentagen dosering af 2 g 2 gange daglig som intravenøse bolusinjektioner i 7 dage hos ældre patienter på 80 år eller derover.

*Pædiatrisk population*

Halveringstiden for ceftazidim er forlænget hos spædbørn, der er født før eller på det forventede fødselstidspunkt, med 4,5 til 7,5 timer efter doser på 25 til 30 mg/kg. Når spædbørn er blevet 2 måneder gamle ligger halveringstiden dog inden for niveauet hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet. Der er ikke udført studier, hvor karcinogeniciteten af ceftazidim er blevet undersøgt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumcarbonat, vandfrit

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Ceftazidim er mindre stabilt i en injektion med natriumhydrogencarbonat end i andre væsker til intravenøs anvendelse. Det anbefales ikke som fortyndingsmiddel.

Ceftazidim og aminoglycosider må ikke blandes i samme infusionssæt eller injektionssprøjte.

Der er rapporteret bundfald ved tilførsel af vancomycin til en opløsning med ceftazidim. Det anbefales, at infusionssæt og katetre gennemskylles mellem administration af disse to stoffer.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

Opbevaringstid for den klargjorte opløsning

Den kemiske og fysiske stabilitet for den klargjorte opløsning er påvist til 6 timer ved 25 °C og til 12 timer ved 2-8 °C. Efter rekonstitution med lidocain skal opløsningen anvendes med det samme (inden for 2 timer). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte opløsning anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 1 g

Pulver i 15 ml farveløst hætteglas (type I) lukket med bromobutyl-gummiprop (type I) og en blå, aftagelig aluminiumhætte.

2 g

Pulver i 50 ml farveløst hætteglas (type II) lukket med bromobutyl-gummiprop (type I) og en blå, aftagelig aluminiumhætte.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Efterhånden som præparatet opløses, frigøres der carbondioxid, og der udvikles et overtryk. Små bobler af carbondioxid i den rekonstituerede opløsning kan ignoreres.

**Vejledning til rekonstitution**

Se tabellen over volumener, der skal tilsættes, og opløsningskoncentrationer, som kan anvendes, hvis der er behov for fraktionsdoser.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Størrelse på hætteglas** | **Mængde fortyndingsmiddel, der skal tilsættes (ml)** | **Omtrentlig koncentration (mg/ml)** |
| 1 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning |
| 1 g | Intramuskulær Intravenøs bolusIntravenøs infusion | 3 ml 10 ml 50 ml\*  | 260 90 20  |
| 2 g pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning |
| 2 g | Intravenøs bolusIntravenøs infusion | 10 ml 50 ml\*  | 170 40  |
| \*Bemærk: Tilsætning skal foretages i to trin. |

Farven af opløsningerne spænder fra lys gul til ravgul, afhængigt af koncentration, fortyndingsmiddel og opbevaringsbetingelser. Inden for de anførte anbefalinger påvirkes præparatets potens ikke af sådanne farvevariationer.

Kompatibilitet med intravenøse væsker

De følgende opløsninger er egnede til klargøring af opløsningen:

* vand til injektion
* glukoseopløsning, 50 mg/ml (5 %)
* natriumchloridopløsning, 9 mg/ml (0,9 %)

Ceftazidim kan til intramuskulær anvendelse konstitueres med injektionsvæske med 1 % lidocainhydrochlorid-injektionsvæske.

Fremstilling af opløsninger til bolusinjektion

1. Stik kanylen gennem hætteglassets lukning og injicer det anbefalede volumen fortyndingsmiddel. Fjern kanylen.
2. Ryst indtil opløsning: der frigøres carbondioxid, og der opnås en klar opløsning i løbet af ca. 1-2 minutter.
3. Vend hætteglasset på hovedet. Med stemplet trykket helt i bund, stikkes kanylen gennem hætteglassets lukning, og hele opløsningsvolumenet trækkes op i sprøjten (trykket i hætteglasset kan gøre det lettere at trække indholdet ud). Sørg for, at kanylen forbliver i opløsningen og ikke kommer op i det overliggende rum. Den optrukne opløsning kan indeholde små bobler af carbondioxid. Disse kan ignoreres.

Disse opløsninger kan administreres direkte i venen eller indføres i slangen, hvis patienten får parenterale væsker. Ceftazidim er forligeligt med de fleste almindeligt anvendte intravenøse væsker.

Klargøring af opløsning til i.v.-infusion

Foretag en klargøring til anvendelse af i alt 50 ml forligeligt fortyndingsmiddel, der tilsættes i TO trin som angivet nedenfor.

1. Stik kanylen gennem hætteglassets lukning og injicer 10 ml fortyndingsmiddel.
2. Træk kanylen ud og ryst hætteglasset, indtil der opnås en klar opløsning.
3. Indfør ikke en gasudligningskanyle, før præparatet er opløst. Stik en gasudligningskanyle gennem hætteglassets lukning til udligning af det indre tryk.
4. Overfør den fortyndede opløsning til det endelige vehikel (f.eks. en minipose eller et sæt af burettetypen) til opnåelse af et totalvolumen på 50 ml og administrer som intravenøs infusion over 15 til 30 minutter.

Bemærk: For at bevare steriliteten er det vigtigt, at gasudligningskanylen ikke indføres gennem hætteglassets lukning, før præparatet er opløst.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

1 g: 52897

2 g: 52898

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

 Dato for første markedsføringstilladelse: 20. marts 2015

 Dato for seneste fornyelse: 18. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. marts 2025