

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftazidim Stragen 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftazidim Stragen 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftazidim Stragen 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftazidim Stragen 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftazidim Stragen 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftazidim Stragen 3 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

- 250 mg: Yksi injektiopullo sisältää 291 mg keftatsidiimipentahydraattia vastaten 250 mg keftatsidiimia.
- 500 mg: Yksi injektiopullo sisältää 582 mg keftatsidiimipentahydraattia vastaten 500 mg keftatsidiimia.
- 1000 mg: Yksi injektiopullo sisältää 1165 mg keftatsidiimipentahydraattia vastaten 1000 mg keftatsidiimia.
- 1 g: Yksi injektiopullo sisältää 1165 mg keftatsidiimipentahydraattia vastaten 1 g keftatsidiimia.
- 2 g: Yksi injektiopullo sisältää 2330 mg keftatsidiimipentahydraattia vastaten 2 g keftatsidiimia.
- 3 g: Yksi injektiopullo sisältää 3495 mg keftatsidiimipentahydraattia vastaten 3 g keftatsidiimia.

Apuaineet:

- 250 mg: Yksi injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten sisältää 12,8 mg (0,56 mmol) natriumia.
- 500 mg: Yksi injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten sisältää 25,6 mg (1,11 mmol) natriumia.
- 1000 mg: Yksi injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten sisältää 51,2 mg (2,23 mmol) natriumia.
- 1 g: Yksi injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten sisältää 51,2 mg (2,23 mmol) natriumia.
- 2 g: Yksi injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten sisältää 102,4 mg (4,45 mmol) natriumia.
- 3 g: Yksi injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten sisältää 153,6 mg (6,68 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

250 mg, 500 mg, 1000 mg: Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 g, 2 g, 3 g: Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keftatsidiimi on tarkoitettu seuraavien bakteri-infektioiden parenteraaliseen hoitoon, jos tauti on keftatsidiimille herkän patogeenin aiheuttama (ks. kohta 5.1) eikä penisilliiniä eikä kapeakirjoisempia penisilliinijohdoksia voida käyttää:

- Sairaalassa alkanut keuhkokuume
- Alahengitystieinfektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla

- Gramnegatiivisten aerobien aiheuttama meningiitti

On suositeltavaa aloittaa hoito vasta, kun bakteeriviljelyjen ja herkkyystutkimusten tulokset ovat tiedossa. Tämä on erityisen tärkeää, jos keftatsidiimia aiotaan käyttää monoterapiana.

Keftatsidiimin lisäksi tulee käyttää myös muita bakteerilääkkeitä, jos hoidettava infektio on todennäköisesti sekä herkkien että resistenttien bakteerilajien aiheuttama. Jos infektion arvellaan esimerkiksi olevan sekä aerobisten että anaerobisten bakteerien aiheuttama, on harkittava valmisteiden yhdistämistä anaerobisia bakteereja tuhoavaan bakteerilääkkeeseen.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitit:

250 mg, 500 mg ja 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten:

Laskimoon

Lihakseen (vain kliinisissä poikkeustapauksissa)

1 g, 2 g ja 3 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

Laskimoon

Annostus

Annostus riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyudesta ja tyyppistä sekä potilaan iästä, painosta ja munuaistoiminnasta.

Normaali munuaistoiminta:

<i>Ikäryhmä</i>	<i>Infektiot</i>	<i>Tavanomainen annos</i>
Aikuiset	Useimmat käyttötarkoitukset	1 g 8 tunnin välein (3 g/vrk) TAI 2 g 12 tunnin välein (4 g/vrk)
	Sairaalassa alkanut keuhkokuume Vaikeat infektiot ja neutropenia- potilaiden infektiot	2 g 8 tunnin välein (6 g/vrk)
	Alahengitystieinfektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla	100–150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen; 9 g/vrk annosta ei saa ylittää
Iäkkäät potilaat	Kaikki infektiot, etenkin, jos potilas on yli 80-vuotias	Kokonaisannos ei saa ylittää maksimi- annosta 3 g/vrk ¹
Yli 2 kk ikäiset imeväiset, pikkulapset ja lapset	Useimmat käyttötarkoitukset	30–100 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 annokseen
	Vaikeat infektiot	Enintään 150 mg/kg/vrk (kokonaisannos enintään 6 g/vrk) jaettuna kolmeen annokseen
Vastasyntyneet ja alle 2 kk ikäiset imeväiset	Useimmat käyttötarkoitukset	25–60 mg/kg/vrk jaettuna 2 annokseen ²

¹Keftatsidiimin puhdistuma on yleensä heikentynyt iäkkäillä, akuutisti sairailta potilailla.

²Keftatsidiimin puoliintumisaika seerumissa voi olla 3–4 kertaa niin pitkä kuin aikuisilla.

Hoidon kesto riippuu potilaan vasteesta. Yleisesti ottaen hoitoa tulee jatkaa vähintään 48 tunnin ajan potilaan tilan kliinisen paranemisen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Keftatsidiimi ei metaboloitu, ja se eliminoituu ainoastaan glomerulusfiltraation kautta. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt (ts. kreatiinipuhdistuma ≤ 50 ml/min), annosta tulee pienentää seuraavassa taulukossa esitetyllä tavalla lääkkeen hidastuneen eliminaation vuoksi. Potilaalle voidaan antaa 1 g aloitusannos keftatsidiimia, minkä jälkeen annettavat ylläpitoannokset esitetään seuraavassa taulukossa:

<i>Kreatiinipuhdistuma (ml/min)</i>	<i>Seerumin kreatiinipitoisuus* noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)</i>	<i>Keftatsidiimin suosituskerta-annos</i>	<i>Annosväli (tuntia)</i>
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

* Arvot ovat vain ohjeellisia eivätkä välttämättä anna tarkkaa kuvaa kaikkien potilaiden munuaistoiminnasta. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita, joiden seerumin kreatiinipitoisuus voi antaa todellisuutta paremman kuvan potilaan munuaistoiminnasta.

Jos munuaisten vajaatoimintapotilaalla (etenkin neutropeniapotilaalla) on vaikeita infektioita, taulukossa mainittua kerta-annosta voidaan suurentaa 50 % tai annosvälejä voidaan lyhentää asianmukaisella tavalla. Näiden potilaiden kohdalla on aiheellista seurata keftatsidiimin pitoisuuksia seerumissa, jos se vain on mahdollista. Alimpien pitoisuuksien (mitataan verinäytteestä juuri ennen seuraavaa annosta) ei pitäisi olla yli 40 mg/l.

Lapsipotilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, kreatiinipuhdistuma lasketaan kehon pinta-alan tai elimistön rasvattoman massan mukaisesti ja annosvälejä suurennetaan samaan tapaan kuin aikuisilla.

Hemodialyysipotilaat

Keftatsidiimin puoliintumisaika seerumissa vaihtelee 3–5 tunnin välillä hemodialyysin yhteydessä. Potilaalle tulee antaa kunkin hemodialyysikerran jälkeen uudelleen asianmukainen ylläpitoannos keftatsidiimia.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla, jotka saavat jatkuvaa arteriovenoosia hemodialyysihoitoa tai high flux -hemofiltratiohoitoa tehohoitoyksikössä, suositeltava annostus on 1 g/vrk jaettuna useampaan annokseen. Low flux -hemofiltratiohoitoa saaville potilaille suositellaan munuaisten vajaatoimintapotilaille ehdotettuja annoksia.

Jos potilas saa venoosia hemofiltratio- tai hemodialyysihoitoa, noudatetaan seuraavissa taulukoissa esitettäviä annossuosituksia:

Keftatsidiimin ohjeellinen annostus potilailla, jotka saavat jatkuvaa venoosia hemofiltratiohoitoa

Tämänhetkinen munuaistoiminta (kreatiinipuhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun ultrafiltraationopeus (ml/min) on ^a			
	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

^a Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein

Keftatsidiimin ohjeellinen annostus jatkuvan venoosin hemodialyysihoidon aikana

Tämänhetkinen munuaistoiminta (kreatiinipuhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun dialyysinesteen syöttönopeus on ^a
--	--

toiminta (kreatiniini- puhdistuma ml/min)						
	1,0 l/h			2.0 litres/hour		
	Ultrafiltraationopeus (l/h)			Ultrafiltraationopeus (l/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

^a Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein

Annostus maksan vajaatoimintapotilailla

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole myös munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Vain 250 mg, 500 mg ja 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Keftatsidiimi voidaan antaa hitaana bolusinjektiona laskimoon tai syvässä injektiona suureen lihakseen, esimerkiksi pakaralihaksen ulompaan yläneljännekseen tai reiden ulkosyrjään.

Lääke tulee antaa lihakseen vain kliinisissä poikkeustilanteissa, ja antotavan riskit ja hyödyt on arvioitava.

Vain 1 g, 2 g ja 3 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Keftatsidiimi voidaan antaa 20–30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon.

Vain 250 mg, 500 mg ja 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten:

Jos Cefotaxim Stragen laimennetaan 1 % lidokaiinihydrokloridiliuoksella (paikallispuudute) lihakseen annettavaa injektiota varten, myös 1 % lidokaiinihydrokloridiliuoksen valmisteyhteenvedon tiedot on otettava huomioon.

Yhteensopimattomuudet ja liuoksen valmistusohjeet, ks. kohdat 6.2 ja 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys keftatsidiimille, jollekin kefalosporiinille tai natriumkarbonaatille.

Aiemmat välittömät ja/tai vaikeat yliherkkyysreaktiot penisilliinille tai jollekin muulle beetalaktaamilääkkeelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen keftatsidiimihoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aiemmin yliherkkyysreaktioita keftatsidiimille, kefalosporiineille, penisilliineille tai muille beetalaktaamilääkkeille. Keftatsidiimi on vasta-aiheinen potilailla, joille on aiemmin kehittynyt yliherkkyysreaktio jollekin kefalosporiinille. Se on vasta-aiheinen myös potilailla, joille on aiemmin kehittynyt välitön ja/tai vaikea yliherkkyysreaktio penisilliinille tai jollekin muulle beetalaktaamilääkkeelle. Keftatsidiimin annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalle on aiemmin kehittynyt jokin muuntyyppinen yliherkkyysreaktio penisilliinille tai jollekin muulle beetalaktaamilääkkeelle.

Kuten muitakin laajakirjoisia kefalosporiineja ja penisilliinejä käytettäessä, jotkin aluksi herkäät *Enterobacter* spp. - tai *Serratia* spp. -kannat voivat muuttua resistenteiksi keftatsidiimihoidon aikana. Ajoittaisia herkkyystudkimuksia on aiheellista harkita, mikäli se on kliinisesti asianmukaista kyseistä infektiotyyppiä hoidettaessa.

Keftatsidiimin käytön yhteydessä on ilmoitettu antibioottiripulia, koliittia ja *Clostridium difficile* -mikrobin aiheuttamaa pseudomembranoottista koliittia. Näiden tilojen mahdollisuus tulee aina ottaa

huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli hoidon aikana tai pian sen jälkeen. Jos hoidon aikana esiintyy vaikeaa ja/tai veristä ripulia, keftatsidiimihoito tulee lopettaa ja asianmukainen hoito tulee aloittaa. Antiperistalttiset aineet ovat vasta-aiheisia.

Keftatsidiimin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on aiemmin ollut ruoansulatuskanavan sairauksia, etenkin koliittia.

Keftatsidiimin ei ole osoitettu olevan munuaistoksinen. Kokonaisvuorokausiannosta tulee kuitenkin pienentää, jos keftatsidiimia annetaan potilaalle, jolla on akuutti tai krooninen munuaisten vajaatoiminta. Tällä pyritään välttämään mahdolliset kliiniset seuraukset, esimerkiksi kouristuskohtaukset (ks. kohta 4.2).

Kefalosporiinantibioottien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti jotakin munuaistoksista lääkettä, esimerkiksi aminoglykosidiantibiootteja tai voimakkaita diureetteja (kuten furosemidia), sillä nämä lääkeyhdistelmät voivat heikentää munuaistoimintaa ja niihin on liittynyt ototoksisuutta (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Kuten muitakin kefalosporiineja käytettäessä, keftatsidiimin käyttö voi johtaa resistenttien mikrobien kuten *Enterococcus*- ja *Candida* spp. -mikrobien liikakasvuun.

Pitkäaikaisen keftatsidiimihoidon aikana on suositeltavaa seurata potilaan verisoluarvoja säännöllisesti ja tehdä säännöllisiä maksan ja munuaisten toimintakokeita verinäytteistä.

Keftatsidiimin käyttö voi vaikuttaa vähäisessä määrin kuparin pelkistymiseen perustuviin tutkimuksiin (Benedictin ja Fehlingin reagenssit, Clinitest). Se ei vaikuta entsyymaattisiin virtsan glukoositesteihin eikä alkaliseseen pikraattiin perustuvaan kreatiniinimääritykseen.

Coombsin testi muuttuu keftatsidiimin käytön yhteydessä positiiviseksi noin 5 %:lla potilaista, mikä voi vaikeuttaa veren sopivuuden selvittämistä.

Valmisteen sisältämä natrium:

Ceftazidim Stragen 250 mg sisältää 12,8 mg (0,56 mmol) natriumia / injektiopullo.
Ceftazidim Stragen 500 mg sisältää 25,6 mg (1,11 mmol) natriumia / injektiopullo.
Ceftazidim Stragen 1000 mg sisältää 51,2 mg (2,23 mmol) natriumia / injektiopullo.
Ceftazidim Stragen 1 g sisältää 51,2 mg (2,23 mmol) natriumia / injektiopullo.
Ceftazidim Stragen 2 g sisältää 102,4 mg (4,45 mmol) natriumia / injektiopullo.
Ceftazidim Stragen 3 g sisältää 153,6 mg (6,68 mmol) natriumia / injektiopullo.

Valmisteen natriumisisältö on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kloramfenikolilla, makrolideilla ja tetrasykliineillä on osoitettu olevan antagonistista vaikutusta keftatsidiimiin ja muihin kefalosporiineihin *in vitro*. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta antagonismin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle aiotaan antaa samanaikaisesti sekä keftatsidiimia että kloramfenikolia (tai muita bakteriostaatteja kuten tetrasykliinejä, makrolideja tai sulfonamideja).

Muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet alkiotoksisuutta tai teratogeenisuutta, mutta raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta ihmisellä ei ole kokemusta. Keftatsidiimia tulee näin ollen käyttää raskauden

aikana vain, jos lääkäri katsoo sen oleellisen tärkeäksi.

Imetys

Keftatsidiimi erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon ihmisellä, joten sen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos nainen imettää. Imeväiselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imettäminen on lopetettava. Imeväinen voi myös tulla allergiseksi keftatsidiimille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Hoidon aikana saattaa kuitenkin esiintyä huimausta tai kouristuksia, mikä tulee ottaa huomioon ajaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 5 %:lle potilaista kehittyi haittavaikutuksia.

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleiset (≥ 1/100 ja < 1/10)</i>	<i>Melko harvinainen (≥ 1/1000 ja < 1/100)</i>	<i>Harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1000)</i>	<i>Hyvin harvinaiset (< 10 000)</i>
Veri ja imukudos		Eosinofilia, trombosytopenia, trombosytoosi, leukopenia, neutropenia, lymfosytoosi. Positiiviset tulokset Coombsin kokeessa.	Agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia.	
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, anafylaktiset reaktiot.
Hermosto		Päänsärky, huimaus, tajunnan tason häiriöt, parestesia, makuaistin muutokset ja kouristukset.		
Ruoansulatus- elimistö		Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu.	Suun hiivatulehdus, pseudo- membranoottinen koliitti.	
Munuaiset ja virtsatiet			Glomerulusten suodatusnopeuden pieneminen ja veren urea- ja kreatiniini- pitoisuuksien suureneminen.	
Iho ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma, kutina, punastuminen, makulopapulaarinen ihottuma (eksanteema).		Erythema multiforme, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Yleisoireet ja antopaikassa	Flebiitti tai trombo- flebiitti, kipu,	Kuume		

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleiset</i> ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)	<i>Melko harvinainen</i> ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)	<i>Harvinaiset</i> ($\geq 1/10\ 000$ ja < 1000)	<i>Hyvin harvinaiset</i> ($< 10\ 000$)
todettavat haitat	tulehdus pistoskohdassa, kun valmiste on annettu laskimoon.			
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen hiivatulehdus, emätintulehdus	
Maksa ja sappi			Kohonneet veren maksaentsyymiarvot (esim. GGT, laktaatti-dehydrogenaasi, alkalinen fosfataasi, ALAT, ASAT)	Ikterus

Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden keftatsidiimiannosta ei ole pienennetty asianmukaisella tavalla, on ilmoitettu neurologisia jälkitiloja kuten vapinaa, myoklonusta, kouristuksia, enkefalopatiaa ja koomaa.

Esimerkiksi *Enterococcus*- ja *Candida*-lajien aiheuttamien superinfektioiden riski on olemassa.

Munuaistoksisuutta on ilmoitettu, kun potilaat ovat saaneet samanaikaisesti kefalosporiineja ja aminoglykosidiantibiootteja tai voimakkaita diureetteja kuten furosemidia. Munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti etenkin, jos potilaalle aiotaan antaa suurempia aminoglykosidiannoksia tai hoito on pitkäaikaista, sillä aminoglykosidiantibioottien käyttöön saattaa liittyä munuaistoksisuutta ja ototoksisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.9 Yliannostus

Keftatsidiimin yliannokseen voi liittyä kipua, tulehdus ja laskimotulehdus pistoskohdassa. Yliannostus tai liian suurten annosten antaminen munuaisten vajaatoimintapotilaalle voi aiheuttaa neurologisia jälkitiloja kuten huimausta, parestesiaa, päänsärkyä, enkefalopatiaa, kouristuksia ja koomaa.

Yliannostuksen jälkeen todettavia laboratorioarvojen poikkeavuuksia voivat olla bilirubiini-, kreatiniini- ja ureapitoisuuksien suureneminen, seerumin maksaentsyymiarvojen (kuten ASAT- ja ALAT-arvojen) suureneminen, Coombsin testin muuttuminen positiiviseksi, trombosytoosi, trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia ja protrombiiniajan piteneminen.

Potilaalle tulee antaa yleistä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa sekä mahdollisten kouristuskohtausten hallintaan tarvittavaa hoitoa. Jos yliannostus on vaikea ja konservatiivisemmat hoidot eivät tuota haluttua vastetta, voidaan harkita hemodialyysin ja hemoperfuusion yhdistämistä (etenkin, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kolmannen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DD02

Vaikutustapa

Keftatsidiimi on semisynteettinen, bakterisidinen antibiotti, joka kuuluu kefalosporiinin lääkeyhmään. Kuten muutkin beetalaktaamilääkkeet, keftatsidiimi tuhoaa bakteereja sitoutumalla tiettyihin bakteerin soluseinämäsysteemiin osallistuviin entsyymeihin (transpeptidaasit) ja estämällä niiden toimintaa. Kun yhden tai useamman tällaisen keskeisen tärkeän PBP-proteiinin toiminta estyy, soluseinämän biosynteesi keskeytyy peptidoglykaanien muodostuksen viimeisessä vaiheessa, jolloin bakteerisoluhajoaa ja tuhoutuu.

Resistenssimekanismit

Bakteerien keftatsidiimiresistenssin syynä voi olla yksi tai useampia seuraavista mekanismeista:

- beetalaktamaasien vaikutuksesta tapahtuva hydrolyysi. Keftatsidiimi saattaa hydrolysoitua tehokkaasti tiettyjen laajakirjoisten beetalaktamaasien (ESBL) ja kromosomien koodaaman AmpC-entsyymien vaikutuksesta. Nämä entsyymit voivat indusoida tai niissä voi tapahtua stabiilia derepressoitumista tietyissä gramnegatiivisissa aerobeissa.
- PBP-proteiinien heikentynyt affiniteetti keftatsidiimille
- ulkokalvon läpäisemättömyys, mikä vaikeuttaa keftatsidiimin pääsyä PBP-reseptoriin gramnegatiivisissa mikrobeissa
- lääkeainetta poistavat efflux-pumput

Samassa bakteerisolussa voi esiintyä useampia kuin yksi näistä resistenssimekanismeista. Mekanismit riippuen bakteerit voivat olla ristiresistenttejä useille tai kaikille beetalaktaameille ja/tai muille antibiootikoille.

Raja-arvot (EUCASTin mukaan)

Herkät (S) taudinaiheuttajat erotetaan resistenteistä (R) seuraavien kliinisten MIC-raja-arvojen perusteella (arvot on määritellyt EUCAST 31.3.2006):

- *Enterobacteriaceae*: S ≤ 1,0 mg/l; R > 8 mg/l.
- *Pseudomonas* spp.: S ≤ 8 mg/l; R > 8 mg/l.
- Ei-lajispesifiset raja-arvot: S ≤ 4 mg/l; R > 8 mg/l.

Herkkyys

Resistenssin prevalenssi tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Resistenssiprosentit on määritetty herkkyysprosentin perusteella, joten kohtalaisen herkäät ja resistentit kannat on otettu mukaan laskuihin.

Yleisesti ottaen herkäät lajit, ts. resistenssiprosentti < 10 % kaikissa EU-jäsenvaltioissa⁺

Grampositiiviset mikrobit:

Streptococcus agalactiae (B-ryhmä)

Streptococcus pyogenes

Gramnegatiiviset mikrobit:

Escherichia coli⁺⁺

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis⁺⁺

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma, ts. resistenssiprosentti > 10 % vähintään yhdessä EU-jäsenvaltiossa⁺:

Grampositiiviset mikrobit:

Staphylococcus aureus MSSA

Streptococcus pneumoniae#

Gramnegatiiviset mikrobit:

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes ja *Enterobacter cloacae*
Klebsiella pneumoniae⁺⁺
Klebsiella oxytoca⁺⁺
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia⁺⁺⁺
Streptococcus pneumoniae (kohtalaisen herkkä tai resistentti penisilliinille)

Luontaisesti resistentit mikrobit

Grampositiiviset mikrobit:

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus, metisilliiniresistentti (MRSA)

Staphylococcus – koagulaasinegatiivinen, metisilliiniresistentti

Anaerobit:

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

Muut:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

Treponema pallidum

+ Perustuu useasta eri lähteestä saatuihin julkaistuihin tietoihin.

⁺⁺ Laajakirjoisia beetalaktamaaseja tuottavat kannat ovat aina resistenttejä.

⁺⁺⁺ Resistenssiprosentti yli 50 % ainakin yhdellä alueella.

Jonkin verran vaikutusta penisilliinille herkkiin kantoihin *in vitro*, mutta lääke ei ole luotettava vaihtoehto pneumokokki-infektioiden hoitoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Keftatsidiimin huippupitoisuuksien keskiarvot seerumissa eri annoksia ja antotapoja käytettäessä olivat seuraavat, kun potilaiden munuaistoiminta oli normaali:

	<i>Injektio lihakseen</i> (1 tunnin kuluttua)	<i>Bolusinjektio laskimoon</i> (5 minuutin kuluttua)
250 mg		26 mg/l
500 mg	18 mg/l	45 mg/l
1 g	39 mg/l	90 mg/l
2 g		170 mg/l
3 g		200–300 mg/l*

*mitattu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla lääkkeen jakautumistilavuus voi olla tavallista suurempi

Pitoisuudet seerumissa laskimoinfuusion jälkeen:

<i>Laskimoon</i> <i>annettu</i> <i>keftatsidiimi-</i> <i>annos</i>	<i>Pitoisuudet seerumissa (µg/ml)</i>				
	<i>0,5 h</i>	<i>1 h</i>	<i>2 h</i>	<i>4 h</i>	<i>8 h</i>
500 mg	42	25	12	6	2

1 g	60	39	23	11	3
2 g	129	75	42	13	5

Yleisesti ottaen keftatsidiimin pitoisuudet plasmassa ovat yli 2 mg/l 8 tunnin kuluttua 500 mg annoksen antamisesta laskimoon tai lihakseen. Kun potilaille annettiin toistuvia 1 g ja 2 g annoksia laskimoon 8 tunnin välein 10 päivän ajan, keftatsidiimin ei todettu kumuloituvan seerumiin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali.

Jakautuminen

Alle 10 % keftatsidiimista sitoutuu proteiineihin, eikä proteiineihin sitoutuminen riipu lääkeaineen pitoisuudesta.

Yleisten taudinaiheuttajien MIC-arvot ylittäviä keftatsidiimipitoisuuksia saavutetaan esimerkiksi luussa, sydämessä, sapessa, ysköksissä, kammionesteessä, nivelvoiteessa, pleuranesteessä ja peritoneaalinsteessä.

Antibiootti läpäisee tehokkaasti istukan.

Keftatsidiimi läpäisee intaktin veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin ja erittyy vain pieninä pitoisuuksina likvoriin, ellei potilaalla ole lääkkeen kulkua helpottavaa tulehdusta. Likvorissa saavutetaan 4–20 mg/l tai suurempia terapeuttisia pitoisuuksia, kun aivokalvot ovat tulehtuneet.

Eliminaatio

Noin 80–90 % keftatsidiimiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta 24 tunnin aikana, joten lääkeaineen pitoisuudet virtsassa ovat suuret.

Jos potilaan munuaistoiminta on normaali, laskimoon tai lihakseen annetun keftatsidiimin puoliintumisaika on noin 2 h.

Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut keftatsidiimin farmakokinetiikkaan, kun potilaat saivat 2 g lääkettä laskimoon 8 tunnin välein 5 päivän ajan. Tästä syystä annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintapotilailla, ellei heillä ole myös munuaisten vajaatoimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Sekä hiiren mikrotumatestissä että Amesin testissä saatiin kuitenkin negatiiviset tulokset mutageenisuuden suhteen.

Keftatsidiimin teratogeenisuutta on tutkittu kanilla (i.m.) ja hiirellä (s.c.). Valmisteen havaittiin olevan alkiotoksinen ja toksinen kaneille, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön natriumkarbonaatti (E500)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Keftatsidiimia ei saa sekoittaa liuoksiin, joiden pH on yli 7,5 esimerkiksi natriumvetykarbonaatti-injektionesteeseen. Keftatsidiimia ja aminoglykosideja ei saa sekoittaa samaan infuusionesteeseen saostumisriskin vuoksi.

Laskimokanyylit ja -katetrit tulee huuhdella fysiologisella suolaliuoksella keftatsidiimin ja vankomysiinin annostelun välillä saostumisen estämiseksi.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo: 3 vuotta.

Avattu injektiopullo: Valmiste tulee käyttää välittömästi.
Käyttöönvalmistuksen jälkeen: Valmiste tulee käyttää välittömästi.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ellei käyttöönvalmistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamattomana: Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa.
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaustyyppi:

250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Kirkas, väritön 15 ml injektiopullo tyyppin III lasia, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinista/polypropyleenista valmistettu repäisykorkki.

500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Kirkas, väritön 15 ml injektiopullo tyyppin III lasia, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinista/polypropyleenista valmistettu repäisykorkki.

1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Kirkas, väritön 15 ml injektiopullo tyyppin III lasia, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinista/polypropyleenista valmistettu repäisykorkki.

1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Kirkas, väritön 50 ml injektiopullo tyyppin II lasia, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinista/polypropyleenista valmistettu repäisykorkki.

2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Kirkas, väritön 50 ml injektiopullo tyyppin II lasia, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinista/polypropyleenista valmistettu repäisykorkki.

3 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Kirkas, väritön 100 ml injektiopullo tyyppin II lasia, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinista/polypropyleenista valmistettu repäisykorkki.

Pakkauskoot: 10 x 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.
Laimennus on tehtävä aseptisesti. Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen sen antamista potilaalle. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia.

Injektio-/infuusionesteen (liuos) valmisteluohjeet

Seuraavassa taulukossa esitetään injektio-/infuusionestettä valmistettaessa lisättävän liuotinnesteen määrät sekä saatavien liuosten karkeasti arvioidut pitoisuudet (joista voi olla hyötyä, jos annos tulee jakaa):

<i>Keftatsidiimi</i>	<i>Liutinneste lihakseen annettavia injektionesteitä varten</i>		<i>Liutinneste laskimoon annettavia injektionesteitä varten</i>		<i>Liutinneste laskimoinfuusiota varten</i>	
	<i>Lisättävä liuotinmäärä</i>	<i>Arvioitu pitoisuus (mg/ml)</i>	<i>Lisättävä liuotinmäärä</i>	<i>Arvioitu pitoisuus (mg/ml)</i>	<i>Lisättävä liuotinmäärä</i>	<i>Arvioitu pitoisuus (mg/ml)</i>
250 mg	1,0 ml	210	2,5 ml	90	-----	-----
500 mg	1,5 ml	260	5,0 ml	90	-----	-----
1000 mg	3,0 ml	260	10,0 ml	90	-----	-----
1 g	-----	-----	10,0 ml	90	50,0 ml*	20
2 g	-----	-----	10,0 ml	170	50,0 ml*	40
3 g	-----	-----	15,0 ml	170	75,0 ml*	40

*Huom: Liutinneste tulee lisätä kahdessa erässä.

Valmisteen liuetessa vapautuu hiilidioksidia, mikä suurentaa painetta. Tästä syystä suositellaan seuraavien käyttöönvalmistustekniikoiden käyttöä.

250 mg, 500 mg ja 1000 mg injektioneste annettavaksi lihakseen tai laskimoon

1. Lisää laimennin ja ravista hyvin, jotta valmiste liukenee.
2. Antibiootin liuetessa vapautuu hiilidioksidia, joka aiheuttaa injektiopullon painetta. Liuos kirkastuu täysin 1–2 minuutin kuluessa.
3. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja paina ruiskun mäntä pohjaan asti ennen ruiskun pistämistä injektiopulloon.
4. Paina neula injektiopullon tulpan läpi. Varmista, että neula on liuksessa, ja vedä injektiopullon sisältö ruiskuun tavanomaiseen tapaan. Injektiopullossa oleva paine voi helpottaa nesteiden vetämistä ruiskuun.
5. Ruiskuun vedetyssä nesteessä voi olla hiilidioksidikuplia, jotka on poistettava ruiskusta ennen injektion antamista.

1 g, 2 g tai 3 g infuusionesteet

1. Lisää 1 g tai 2 g injektiopulloon 10 ml laimenninta ja 3 g injektiopulloon 15 ml laimenninta. Ravista, jotta valmiste liukenee.
2. Antibiootin liuetessa vapautuu hiilidioksidia, joka aiheuttaa injektiopullon painetta. Liuos kirkastuu täysin 1–2 minuutin kuluessa.
3. Aseta pulloon ilmaamisneula paineen laskemiseksi ja lisää sen jälkeen 1 g tai 2 g pulloon vielä 40 ml laimenninta ja 3 g pulloon vielä 60 ml laimenninta. Lisää laimennin ja poista sitten ilmaamisneula.
4. Injektiopulloon mahdollisesti etenkin säilytyksen aikana kertyvä lisäpaine on laskettava pois ennen valmisteen antamista potilaalle.

HUOM: Jotta valmiste pysyy steriilinä, on tärkeää, että ilmaamisneulaa ei pistetä injektiopullon sulkimen läpi ennen kuin valmiste on liuennut.

Liuokset voidaan antaa joko suoraan laskimoon tai infuusioletkuston kautta, jos potilas saa parenteraalista nestehoitoa.

Hitaana bolusinjektiona muutaman minuutin kuluessa tai infuusiona 20–30 minuutin kuluessa.

Muuta tietoa

Keftatsidiimiliuosten väri vaihtelee vaaleankeltaisesta oranssiin riippuen niiden pitoisuudesta, laimentimesta ja säilytysoloista. Jos suosituksia noudatetaan, värin vaihtelu ei heikennä valmisteen tehoa.

Keftatsidiimi-injektio-/infuusiokuiva-aine voidaan sekoittaa seuraaviin infuusionesteisiin:

0,9 % natriumkloridiliuos (fysiologinen suolaliuos)

5 % glukoosiliuos

0,9 %natriumkloridi+5 % glukoosiliuos

Vain 250 mg, 500 mg ja 1000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Jos valmiste on tarkoitus antaa lihakseen, injektionesteen laimentamiseen voidaan käyttää myös 1 % lidokaiiniliuosta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Hesselvej 41, Ganløse
3660 Stenløse
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 mg: 21889
500 mg: 21890
1000 mg: 21891
1 g: 21892
2 g: 21893
3 g: 21894

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.09.2008