

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ceftazidim Fresenius Kabi 500 mg stungulyfsstofn, lausn
Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg stungulyfsstofn, lausn
Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ceftazidim Fresenius Kabi 500 mg stungulyfsstofn, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af ceftazidimi (sem ceftazidim pentahýdrat)

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg stungulyfsstofn, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 1000 mg af ceftazidimi (sem ceftazidim pentahýdrat)

Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Hvert glas inniheldur 2000 mg af ceftazidimi (sem ceftazidim pentahýdrat)

Hjálparefni: Lyfið inniheldur 1,1 mmól (26 mg) af natríum í 500 mg af ceftazidimi.
Hjálparefni: Lyfið inniheldur 2,3 mmól (52 mg) af natríum í 1000 mg af ceftazidimi.
Hjálparefni: Lyfið inniheldur 4,6 mmól (104 mg) af natríum í 2000 mg af ceftazidimi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.
Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

Hvítur eða gulleitur stofn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ceftazidim er ætlað til meðferðar við sýkingum sem taldar eru upp hér á eftir hjá fullorðnum og börnum, þ.m.t. nýburum (frá fæðingu).

- Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi
- Sýkingar í berkjum- og lungum tengdar slímseigjusjúkdómi (cystic fibrosis)
- Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar
- Langvinn sýking sem veldur ígerð í miðeyrna
- Illkynja hlustarbólga
- Erfiðar þvagfærasýkingar
- Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvef
- Erfiðar sýkingar í kviðarholi
- Sýkingar í beinum og liðum
- Lífhimnubólga í tengslum við skilun hjá sjúklingum í samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD).

Meðferð sjúklinga með blóðsýkingu sem kemur upp í tengslum við, eða sem grunur leikur á að sé í tengslum við, einhverja af ofantöldum sýkingum.

Ceftazidim má nota við meðferð sjúklinga með daufkyrningafæð ásamt hita, sem grunur leikur á að sé vegna bakteríusýkingar.

Ceftazidim má nota við varnandi meðferð fyrir aðgerðir gegn sýkingum í þvagrás hjá sjúklingum sem gangast undir brottnám blöðruhálskirtils um þvagrás (TURP).

Þegar ceftazidim er valið skal taka tillit til virknisviðs bakteríueyðandi verkunar, sem er aðallega bundin við loftháðar Gram-neikvæðar bakteríur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ceftazidim skal gefa samhliða öðrum sýklalyfjum þegar hugsanlegt svið baktería sem valda sýkingunni fellur ekki innan virknisviðs lyfsins.

Íhuga skal opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Tafla 1: Fullorðnir og börn ≥ 40 kg

<i>Ósamfæld gjöf</i>	
Sýking	Skammtur sem á að gefa
Berkju- og lungnasýkingar samhliða slímseigjusjúkdómi	100 til 150 mg/kg/dag á 8 klst. fresti, að hámarki 9 g á dag ¹
Daufkyrningafæð ásamt hita	2 g á 8 klst. fresti
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi	
Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar	
Blóðsýking*	
Sýkingar í beinum og liðum	
Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvæf	1-2 g á 8 klst. fresti
Erfiðar sýkingar í kviðarholi	
Lífhimnubólga tengd skilun hjá sjúklingum sem fá samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
Erfiðar þvagnfærasýkingar	
Sem fyrirbyggjandi meðferð við skurðaðgerð, vegna brottnámsaðgerðar á blöðruhálskirtli um þvagrás (TURP)	1 g við innleiðslu svæfingar og annar skammtur þegar æðaleggur er fjarlægður
Langvinn miðeyrnabólga með íferð	1 g til 2 g á 8 klst. fresti

Illkynja hlustarbólga	
Samfellt innrennsli	
Sýking	Skammtur sem á að gefa
Daufkyrningafæð ásamt hita	Hleðsluskammtur með 2 g og síðan samfellt innrennsli með 4 til 6 g á 24 fresti ¹
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi	
Berkju- og lungnasýkingar samhliða slímseigjusjúkdómi	
Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar	
Blóðsýking*	
Sýkingar í beinum og liðum	
Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvef	
Erfiðar sýkingar í kviðarholi	
Lífhimnubólga tengd skilun hjá sjúklingum sem fá samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
¹ Fullorðnir einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi fengu 9 g/dag án þess að vart yrði við aukaverkanir.	
* Í tengslum við eða þegar grunur leikur á um tengsl við einhverjar af þeim sýkingum sem taldar eru upp í kafla 4.1.	

Tafla 2: Börn < 40 kg

Ungbörn og smábörn > 2 mánaða og börn < 40 kg	Sýking	Venjulegur skammtur
Ósamfelld gjöf		
	Erfiðar þvagfærasýkingar	100-150 mg/kg/dag í þremur aðskildum skömmtum, að hámarki 6 g/dag
	Langvinn miðeyrnabólga með íferð	
	Illkynja hlustarbólga	
	Börn með daufkyrningafæð	150 mg/kg/dag í þremur aðskildum skömmtum, að hámarki 6 g/dag
	Berkju- og lungnasýkingar samhliða slímseigjusjúkdómi	
	Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar	
	Blóðsýking*	

	Sýkingar í beinum og liðum	100-150 mg/kg/dag í þremur aðskildum skömmtum, að hámarki 6 g/dag
	Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvef	
	Erfiðar sýkingar í kviðarholi	
	Lífhimnubólga tengd skilun hjá sjúklingum sem fá samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
Samfellt innrennsli		
	Daufkyrningafæð ásamt hita	Hleðsluskammtur með 60-100 mg/kg og síðan samfellt innrennsli með 100-200 mg/kg/dag, að hámarki 6 g/dag
	Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi	
	Berkju- og lungnasýkingar samhliða slímseigjusjúkdómi	
	Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar	
	Blóðsýking*	
	Sýkingar í beinum og liðum	
	Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvef	
	Erfiðar sýkingar í kviðarholi	
	Lífhimnubólga tengd skilun hjá sjúklingum sem fá samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
Nýburar og ungbörn ≤ 2 mánaða	Sýking	Venjulegur skammtur
Ósamfelld gjöf		
	Flestar sýkingar	25-60 mg/kg/dag í tveimur aðskildum skömmtum ¹
¹ Hjá nýburum og ungbörnum sem eru ≤ 2 mánaða getur helmingunartími ceftazidíms í sermi verið þrjú sinnum meiri en hjá fullorðnum. * Í tengslum við eða þegar grunur leikur á um tengsl við einhverjar af þeim sýkingum sem taldar eru upp í kafla 4.1.		

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ceftazidíms þegar það er gefið með samfelldu innrennsli hjá börnum og ungbörnum á aldrinum ≤ 2 mánaða.

Aldraðir

Vegna aldurstengdrar minnkunar á úthreinsun ceftazidíms hjá öldruðum sjúklingum á dagsskammtur venjulega ekki að vera stærri en 3 g hjá einstaklingum eldri en 80 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Fyrirliggjandi upplýsingar gefa ekki til kynna þörf fyrir aðlögun skammta vegna vægrar eða miðlungs mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir úr rannsóknum varðandi sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 5.2).

Mælt er með nánu klínísku eftirliti hvað varðar öryggi og verkun.

Skert nýrnastarfsemi

Ceftazidim skilst út í óbreyttu formi um nýrun. Því skal minnka skammtinn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4.4).

Í upphafi skal gefa hleðsluskammt sem nemur 1 g. Byggja skal viðhaldsskammta á kreatínínúthreinsun:

Tafla 3: Ráðlagðir viðhaldsskammtar af ceftazidimi við skerta nýrnastarfsemi – ósamfellt innrennsli

Fullorðnir og börn ≥ 40 kg

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Áætlað kreatínín í sermi $\mu\text{mól/l}$ (mg/dl)	Ráðlagður einingaskammtur af ceftazidimi (g)	Tíðni skömmtunar (klst.)
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

Hjá sjúklingum með svæsnar sýkingar skal auka einingaskammtinn um 50% eða auka tíðni skammta. Hjá börnum skal aðlaga kreatínínúthreinsun að líkamsyfirborði eða líkamsþyngd án fituvefs.

Börn < 40 kg

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)**	Áætlað kreatínín í sermi* $\mu\text{mól/l}$ (mg/dl)	Ráðlagður einstaklingsskammtur, mg/kg líkamsþyngdar	Tíðni skömmtunar (klst.)
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

* Gildi kreatíníns í sermi eru viðmiðunargildi sem gefa hugsanlega ekki til kynna sömu lækkun hjá öllum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

** Áætlað byggt á líkamsyfirborði, eða mælt.

Mælt er með nánu klínísku eftirliti hvað varðar öryggi og verkun.

Tafla 4: Ráðlagðir viðhaldsskammtar af ceftazidimi við skerta nýrnastarfsemi – samfellt innrennsli

Fullorðnir og börn ≥ 40 kg

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Áætlað kreatínín í sermi $\mu\text{mól/l}$ (mg/dl)	Tíðni skömmtunar (klst.)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Hleðsluskammtur með 2 g og síðan 1 g til 3 g /24 klst.
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Hleðsluskammtur með 2 g og síðan 1 g/24 klst.
≤ 15	>350 ($>4,0$)	Ekki metið

Mælt er með að sýna varúð við val á skömmtum. Mælt er með nánu klínísku eftirliti hvað varðar öryggi og verkun.

Börn < 40 kg

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ceftazidims þegar það er gefið með samfelldu innrennsli hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi sem eru < 40 kg. Mælt er með nánu klínísku eftirliti hvað varðar öryggi og verkun.

Ef samfelld innrennsli er notað handa börnum með skerta nýrnastarfsemi skal aðlaga kreatínínúthreinsun að líkamsyfirborði eða líkamsþyngd án fituvefs.

Blóðskilun:

Helmingunartími í sermi meðan á blóðskilun stendur er á bilinu 3 til 5 klst.

Að loknu hverju blóðskilunartímabili skal endurtaka viðhaldsskammtinn af ceftazidimi sem mælt er með í töflunni hér að neðan.

Kviðskilun

Nota má ceftazidim við kviðskilun og samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss.

Auk þess sem nota má ceftazidim í bláæð, má bæta því í skilunarvökva (venjulega 125 til 250 mg á móti 2 lítrum af skilunarlausn).

Handa sjúklingum með nýrnabilun í samfelldri slag- og bláæðablóðskilun eða háflæðisblóðsúun á gjörgæsludeildum: 1 g á dag, ýmist sem stakur skammtur eða í aðskildum skömmtum. Ef um er að ræða lágflæðisblóðsúun skal nota ráðlagðan skammt fyrir skerta nýrnastarfsemi.

Ef um er að ræða sjúklinga í bláæðarblóðsúun og bláæðarblóðskilun skal fara eftir skammtaráðleggingum í töflunum hér að neðan.

Tafla 5: Leiðbeiningar varðandi skammta við samfellda bláæðar-bláæðarsúun

Afgangsnýrnastarfsemi (residual renal function) (kreatínínúthreinsun ml/mín.)	Viðhaldsskammtur (mg) við örsúunarhraða (ml/mín.) sem nemur 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

¹Gefa skal viðhaldsskammt á 12 klst. fresti.

Tafla 6: Leiðbeiningar varðandi skammta við samfellda bláæðar-bláæðarblóðskilun

Afgangsnýrnastarfsemi (residual renal function) (kreatínínúthreinsun ml/mín.)	Viðhaldsskammtur (mg) við <u>skiljuvökva með flæðihraða sem nemur¹:</u>					
	1,0 lítri/klst.			2,0 lítri/klst.		
	Örsíunarhraði (lítrar/klst.)			Örsíunarhraði (lítrar/klst.)		
	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

¹Gefa skal viðhaldsskammt á 12 klst. fresti.

Lyfjagjöf:

Ceftazidim skal gefa með inndælingu eða innrennsli í bláæð, eða með inndælingu djúpt í vöðva. Ráðlagðir inndælingarstaðir í vöðva eru ytri hluti efra fjórðungs stærsta þjónvöðva (*gluteus maximus*) eða hliðarhluti læris. Lausnir sem innihalda ceftazidim má gefa beint í æð eða setja í slöngu með gjafasetti ef sjúklingurinn fær vökva í bláæð.

Hefðbundin ráðlögð íkomuleið er ósamfelld inndæling í bláæð eða samfelld innrennsli í bláæð. Aðeins skal íhuga gjöf í vöðva ef ekki er hægt að gefa lyfið í bláæð eða ef það hentar sjúklingi síður.

Skammturinn fer eftir alvarleika, næmi, stað og gerð sýkingar og aldri og nýrnastarfsemi sjúklingsins.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir ceftazidimi, öðrum cefalósporínum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um svæsið ofnæmi (t.d. bráðaofnæmi) fyrir öðrum gerðum beta-laktam bakteríulyfja (lyf sem innihalda penisillín, mónóbaktam og karbapenem).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Eins og á við um öll beta-laktam bakteríulyf hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð og stundum banvæn. Ef svæsin ofnæmisviðbrögð koma fram þarf að hætta meðferð með ceftazidimi tafarlaust og hefja viðeigandi neyðarviðbrögð.

Áður en meðferð er hafin skal athuga hvort sjúklingurinn sé með sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð við ceftazidimi, öðrum cefalósporínum eða öðrum gerðum beta-laktam lyfja. Gæta skal varúðar ef ceftazidim er gefið sjúklingum með sögu um ofnæmisviðbrögð við öðrum beta-laktam sýklalyfjum, sem ekki hafa verið alvarleg.

Virknisvið gegn bakteríum

Virknisvið ceftazidims gegn bakteríum er afmarkað. Það hentar ekki til notkunar sem stakt lyf til að meðhöndla tiltekna gerðir sýkinga nema sýkillinn sé þegar þekktur og vitað að hann sé næmur eða ef mjög miklar líkur eru á því að um sé að ræða sýkil/sýkla sem unnt sé að meðhöndla með ceftazidimi. Þetta á einkum við ef verið er að íhuga meðferð hjá sjúklingum með blóðsýkingu og þegar verið er að meðhöndla heilahimnubólgu af völdum bakteríusýkingar, sýkingar í húð og mjúkvef, og sýkingar í beinum og liðum. Auk þess er ceftazidim næmt fyrir vatnsrofi fyrir tilstilli ýmissa breiðvirkra beta-laktamasa (ESBL). Því ber að hafa í huga algengi lífvera sem framleiða breiðvirka beta-laktamasa þegar ceftazidim er valið til meðferðar.

Sýndarhimnuristilbólga

Tilkynnt hefur verið um ristilbólgu og sýndarhimnuristilbólgu í tengslum við bakteríulyf við notkun nánast allra bakteríulyfja, þ.m.t. ceftazidims, og eru tilfelli allt frá því að vera væg til þess að vera lífshættuleg. Því er mikilvægt að íhuga þessa sjúkdómsgreiningu hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á gjöf ceftazidims stendur eða eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með ceftazidimi og veita sértæka meðferð við *Clostridium difficile*. Ekki skal gefa lyf sem hamla iðrahreyfingum.

Langvarandi notkun getur valdið ofvexti ónæmra lífvera (t.d. saurkokkar, sveppir) sem kann að kalla á að hlé sé gert á meðferð eða önnur viðeigandi viðbrögð. Nauðsynlegt er að framkvæma endurtekið mat á ástandi sjúklings.

Nýrnastarfsemi/skerðing

Samtímis meðferð með stórum skömmtum af cefalósporínunum og lyfjum sem valda eiturverkunum á nýrum, svo sem amínóglýkósíðum eða öflugum þvagræsilyfjum (t.d. fúrósemíði), getur haft skaðleg áhrif á nýrnastarfsemi.

Ceftazidim hverfur brott um nýrun og því skal minnka skammtinn í samræmi við skerðingu nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hvað varðar bæði öryggi og verkun. Stöku sinnum var tilkynnt um taugatengdar afleiðingar þegar skammtur var ekki minnkaður hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Truflanir á rannsóknarprófum

Ceftazidim veldur ekki truflun á ensímprófum til að mæla sykurmigu, en vart getur orðið við örlitla truflun (fölsk jákvæð svör) þegar notast er við aðferðir sem byggja á afoxun kopars (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidim veldur ekki truflun á basískri píkrat-greiningu á kreatíníni.

Jákvæð svörin á Coombs-prófi í tengslum við notkun ceftazidims kemur fram hjá um 5% sjúklinga og getur truflað krossprófun á blóði.

Mikilvægar upplýsingar um eitt innihaldsefni Ceftazidim Fresenius Kabi

Ceftazidim Fresenius Kabi 500 mg

Lyfið inniheldur 26 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,3% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg

Lyfið inniheldur 52 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 12,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg

Lyfið inniheldur 104 mg af natríum í hverju glasi sem jafngildir 15,2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar með próbenesíði og fúrósemíði.

Samtímis notkun hárra skammta af lyfjum sem valda eiturverkunum á nýrum getur haft skaðleg áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Klóramfeníkól hefur mótverkandi áhrif *in vitro* gegn ceftazidimi og öðrum cefalósporínnum. Klínískt vægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt en ef ætlunin er að gefa ceftazidim með klóramfeníkóli skal hafa þessa hamlandi verkun í huga.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ceftazidims á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal ávísa ceftazidimi á meðgöngu ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan.

Brjóstgjöf

Ceftazidim berst í brjóstamjólk í litlu magni en ekki er búist við áhrifum á börn sem eru á brjósti við meðferðarskammta af ceftazidimi. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota ceftazidim.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir.

4.7 Engar upplýsingar liggja fyrir

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar getur orðið vart við aukaverkanir (t.d. sundl), sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar eru eósfíníklafjöld, blóðflagnafjölgun, bláæðabólga eða bláæðabólga með segamyndun í tengslum við gjöf í bláæð, niðurgangur, skammvinn hækkun lifrarensíma, dröfnuörðu- eða ofsakláðaútbrot, verkir og/eða bólga eftir inndælingu í vöðva og jákvætt Coombs próf.

Upplýsingar úr kostuðum (sponsored) og öðrum (un-sponsored) klínískum rannsóknum voru notaðar til að ákvarða tíðni algengra og sjaldgæfra aukaverkana. Sú tíðni sem varðar allar aðrar aukaverkanir var að mestu ákvörðuð byggt á upplýsingum sem komu fram eftir markaðssetningu og í raun er um að ræða tíðni tilkynninga frekar en raunverulega tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirfarandi aðferð var notuð til tíðniflokkunar:

Mjög algengar: ($\geq 1/10$)
 Algengar: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
 Sjaldgæfar: ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
 Mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)
 Koma örsjaldan fyrir: ($< 1/10000$)
 Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

<u>Flokkun eftir líffærum</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
<u>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</u>		Hvítsveppasýking (þ.m.t. skeiðarbólga og þruska í munn)		
<u>Blóð og eitlar</u>	Eósínfíklafjöld Blóðflagnafjölgun	Daufkyrningafæð Hvítrumnafæð Blóðflagnafæð		Kyrningahrap Blóðlýsublóðleysi Eitilfrumnafjölgun
<u>Önæmiskerfi</u>				Bráðaofnæmi (þ.m.t. berkjukrampi og/eða lágbrýstingur) (sjá kafla 4.4)
<u>Taugakerfi</u>		Höfuðverkur Sundl		Taugatengdar afleiðingar ¹ Náladofi
<u>Æðar</u>	Bláæðabólga eða bláæðabólga með segamyndun við gjöf í bláæð			
<u>Meltingarfæri</u>	Niðurgangur	Niðurgangur og ristilbólga í tengslum við bakteríulyf ² (sjá kafla 4.4) Kviðverkir Ógleði Uppköst		Slæmt bragð
<u>Lifur og gall</u>	Skammvinn hækkun eins eða fleiri lifrarensíma ³			Gula
<u>Húð og undirhúð</u>	Dröfnuörðu- eða ofsakláðaútbrot	Kláði		Húðþekjudrepslos Stevens-Johnson heilkenni Regnbogaroði Ofnæmisbjúgur. Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) ⁵
<u>Nýru og þvaggfæri</u>		Skammvinn hækkun þvagefnis í blóði, köfnunarefnis úr þvagefni í blóði og/eða kreatínins í sermi	Millivefsnýrnabólga Bráð nýrnabilun	
<u>Almennar</u>	Verkir og/eða	Hiti		

<u>aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	bólga eftir inndælingu í vöðva			
<u>Rannsóknaniðurstaða</u>	Jákvætt Coombs próf ⁴			
<p>¹Tilkynnt var um taugatengdar afleiðingar, þ.m.t. skjálfta, vöðvakippi, krampa, heilakvilla og dá hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þegar skammturinn af ceftazidimi hafði ekki verið minnkaður á viðeigandi hátt.</p> <p>²Niðurgangur og ristilbólga kunna að tengjast <i>Clostridium difficile</i> og geta valdið einkennum sýndarhimmuristilbólgu.</p> <p>³ALAT (SGPT), ASAT (SOGT), LHD, GGT, alkalískur fosfatasi.</p> <p>⁴Jákvætt Coombs próf kemur fram hjá u.þ.b. 5% sjúklinga og getur truflað krossprófun á blóði.</p> <p>⁵Tilkynningar um að lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum tengdust notkun ceftazidims voru mjög sjaldgæfar</p>				

Tilkynning aukaverkana

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun getur orsakað taugatengdar afleiðingar, þ.m.t. heilakvilla, krampa og dá.

Vart getur orðið við einkenni ofskömmunar ef skammturinn er ekki minnkaður á viðeigandi hátt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hægt er að lækna þéttni ceftazidims í sermi með blóðskilun eða kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altæktrar notkunar. Þriðja kynslóð cefalósporína. ATC-flokkur: J01DD02.

Verkunarháttur

Ceftazidim hamlar nýmyndun í frumveggjum baktería í kjölfar bindingar við prótein sem bindast penisillíni. Þetta veldur truflun á lífefnamyndun í frumvegg (slímpeptíð), sem veldur frumurofi og -dauða í bakteríum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Hvað cefalósporín varðar hefur komið fram að mikilvægasti lyfhrifa-lyfjahvarfastuðullinn með fylgni við verkun *in vivo* er prósentu þess skammtabils þar sem óbundinn styrkur helst yfir lágmarks heftistyrk (MIC) ceftazidims hjá hverri marktegund (þ.e. %T>MIC).

Orsakir ónæmis

Bakteríuónæmi gagnvart ceftazidimi getur stafað af einum eða fleiri eftirfarandi orsökum:

- vatnsrof af völdum beta-laktamasa. Ceftazidim getur orðið fyrir vatnsrofi á skilvirkan hátt fyrir tilstilli breiðvirkra beta-laktamasa, þ.m.t. breiðvirkra beta-laktamasa af SHV-gerð, og AmpC ensíma sem kunna ýmist að vera virkjuð eða bæld með stöðugum hætti hjá tilteknum loftháðum Gram-neikvæðum bakteríutegundum
- minnkuð sækni próteina sem bindast penisillíni í ceftazidimi
- ógegndræpi ytri himnu, sem takmarkar aðgang ceftazidims að próteinum sem bindast penisillíni í Gram-neikvæðum lífverum
- útdæling lyfsins úr bakteríum

Næmismörk

Lágmarks heftistyrkur miðað við næmismörk sýklalyfjanæmisstofnunar Evrópu (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) er sem hér segir:

Lífvera	Næmismörk (mg/l)		
	N	M	Ó
Iðrabakteríur	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Næmismörk án tengsla við tegund ²	≤ 4	8	> 8

N=næmar, M=miðlungs næmar, Ó=ónæmar.

¹Næmismörkin eiga við um meðferð með stórum skömmtum (2 g x 3).

²Næmismörk án tengsla við tegund voru að mestu ákvörðuð með hliðsjón af upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif og eru ekki háð mismunandi lágmarks heftistyrk tiltekinna tegunda. Þau eru aðeins ætluð til notkunar fyrir tegundir sem ekki koma fram í töflu eða neðanmálsgreinum.

Örverufræðilegt næmi

Algengi áunnins ónæmis getur verið mismunandi, landfræðilega og háð tíma, fyrir tilteknar tegundir og æskilegt er að fá staðbundnar upplýsingar um ónæmi, einkum við meðferð svæsinna sýkinga. Ef nauðsyn krefur skal leita sérfræðiráðgjafar þegar staðbundið algengi ónæmis er þannig að vafasamt er að nota lyfið, a.m.k. gegn sumum tegundum sýkinga.

<u><i>Bakteríutegundir sem algengt er að séu næmar</i></u>
Loftháðar Gram-jákvæðar <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Loftháðar Gram-neikvæðar <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus teg. (aðrar)</i> <i>Providencia teg.</i>
<u><i>Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál</i></u>
Loftháðar Gram-neikvæðar <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 teg. (annað)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia teg.</i> <i>Morganella morganii</i>
Loftháðar Gram-jákvæðar: <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{££} <i>Viridans group streptococcus</i>
Loftfælnar Gram-jákvæðar: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus teg.</i>
Loftfælnar Gram-neikvæðar: <i>Fusobacterium teg.</i>
<u>Lífverur sem eru í eðli sínu ónæmar</u>
Loftháðar Gram-jákvæðar Enterococcus þ.m.t. <i>Enterococcus faecalis</i> og <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria teg.</i>
Loftfælnar Gram-jákvæðar: <i>Clostridium difficile</i>
Loftfælnar Gram-neikvæðar: <i>Bacteroides teg.</i> (margir stofnar <i>Bacteroides fragilis</i> eru ónæmir).
Aðrar <i>Chlamydia teg.</i> <i>Mycoplasma teg.</i> <i>Legionella teg.</i>

[£]*S. aureus* sem eru næmir fyrir meticillíni eru taldir hafa eðlislægt lítið næmi gagnvart ceftazidimi. Allir *S. aureus* sem eru ónæmir fyrir meticillíni eru ónæmir fyrir ceftazidimi.

^{££}Búast má við að *S. pneumoniae* sem sýnir miðlungs næmi eða ónæmi gagnvart penisillíni sýni í það minnsta minnkað næmi gagnvart ceftazidimi.

+Vart hefur orðið við háa tíðni ónæmis í/á einu eða fleiri svæðum/löndum/landsvæðum innan ESB.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf 500 mg og 1 g af ceftazidimi í vöðva nást hámarksgildi í plasma hratt, sem nemur 18 og 37 mg/l, talið í sömu röð. Fimm mínútum eftir stakan skammt með inndælingu í bláæð sem nam 500 mg, 1 g eða 2 g voru gildi í plasma 46, 87 og 170 mg/l, talið í sömu röð. Lyfjahvörf ceftazidims eru línuleg við staka skammta sem nema 0,5 til 2 g eftir skömmtun í bláæð eða í vöðva.

Dreifing

Próteinbinding ceftazidims í sermi er lítil, eða sem nemur u.þ.b. 10%. Meiri þéttni algengra sýkla en sem nemur lágmarks heftistyrk getur komið fram í vef á borð við bein, í hjarta, galli, hráka, augnvökva,

liðvökva, fleiðrúvökva og skínuvökva. Ceftazidím berst auðveldlega yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólk. Lítil gegnferð á sér stað um óskaddaðan blóð-heila þröskuld og þar af leiðandi eru gildi ceftazidíms lág í heila- og mænuvökva þegar bólga er ekki til staðar. Hins vegar næst þéttni sem nemur 4 til 20 mg/l eða meira í heila- og mænuvökva ef bólga er til staðar í heilahimnum.

Umbrot

Ceftazidím umbrotnar ekki.

Brotthvarf

Að lokinni inndælingu lækka plasmagildi við helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 2 klst. Ceftazidím skilst óbreytt út í þvagi með gauklasíun; u.þ.b. 80 til 90% af skammtinum skila sér í þvagi innan 24 klst. Innan 1% skilst út í galli.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf ceftazidíms er minna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og minnka skal skammtinn (sjá kafla 4.2).

Skert lifr starfsemi

Væg eða miðlungs mikil vanstarfsemi lifrar hafði engin áhrif á lyfjahvörf ceftazidíms hjá einstaklingum sem fengu 2 g í bláæð á 8 klst. fresti í 5 daga ef nýrnastarfsemi var ekki skert (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Minnkuð úthreinsun sem kom fram hjá öldruðum sjúklingum stafaði fyrst og fremst af aldurstengdri minnkun á úthreinsun ceftazidíms. Meðal helmingunartími brotthvarfs var á bilinu 3,5 til 4 klst eftir 2 g inndælingar í bláæð sem voru ýmist stakar eða endurteknar með tveimur skömmtum á dag í 7 daga hjá öldruðum sjúklingum sem voru 80 ára eða eldri.

Börn

Helmingunartími ceftazidíms er framlengdur hjá fyrirburum og fullburða nýburum sem nemur 4,5 til 7,5 klst. eftir skammta sem nema 25 til 30 mg/kg. Við 2 mánaða aldur er helmingunartíminn hins vegar innan þeirra marka sem tíðkast hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, og eiturverkunum á æxlun. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með ceftazidími.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumkarbónat

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki skal blanda ceftazidimi við lausnir með hærra pH-gildi en 7,5, t.d. natríumkarbónat stungulyf, lausn. Ekki skal blanda ceftazidimi og amínóglýkósíði saman í stungulyfi, lausn vegna hættu á botnfalli. Holnálar og æðaleggi til notkunar í bláæð skal skola með lífeðlisfræðilegri saltlausn á milli gjafa með ceftazidimi og vancomycíni til að koma í veg fyrir botnfall.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Blönduð lausn: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 6 klst. við 25°C og í 12 klst. við 5°C eftir blöndun lyfsins við vatn fyrir stungulyf, 1% lídókaínlausn, 0,9% natríumklóríðlausn, ringerlaktatlausn og 10% glúkósalausn. Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglasið/glasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ceftazidim Fresenius Kabi 500 mg stungulyfsstofn, lausn

Framsetning: Litlaus hettuglös úr gleri af gerð II, lokuð með gúmmítöppum af gerð I sem huldir eru með állökum og smellilökum úr plasti.

Innihald: Hver pakkning inniheldur:

1 x 10 ml hettuglas
10 x 10 ml hettuglös

Ceftazidim Fresenius Kabi 1000 mg stungulyfsstofn, lausn

Framsetning: Litlaus hettuglös úr gleri af gerð II, lokuð með gúmmítöppum af gerð I sem huldir eru með állökum og smellilökum úr plasti.

Innihald: Hver pakkning inniheldur:

1 x 10 ml hettuglas
10 x 10 ml hettuglös

Ceftazidim Fresenius Kabi 2000 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Framsetning: Litlaus hettuglös úr gleri af gerð II, lokuð með gúmmítöppum af gerð I sem huldir eru með állökum og smellilökum úr plasti.

Innihald: Hver pakkning inniheldur:

1 x 50 ml glas
10 x 50 ml glös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Notkun í bláæð - inndæling

Við beina, ósamfellda gjöf í bláæð skal blanda ceftazidimi við vatn fyrir stungulyf (sjá töfluna hér að neðan). Sprauta þarf lausninni hægt beint í æðina í allt að 5 mínútur eða gefa í slöngu með gjafasetti.

Notkun í vöðva (fyrir 500 mg og 1000 mg):

Ceftazidimi skal blanda við vatn fyrir stungulyf eða lídókaín hýdróklóríð 10 mg/ml (1%) stungulyf, lausn samkvæmt töflunni hér að neðan. Lesa skal upplýsingar fyrir lídókaín áður en ceftazidimi er blandað við lídókaín.

Notkun í bláæð – innrennsli (sjá kafla 4.2):

Við innrennsli í bláæð skal blanda innihaldi 2 g innrennslisglassins við 10 ml af vatni fyrir stungulyf (fyrir stakan skammt) og 50 ml af vatni fyrir stungulyf (innrennsli í bláæð) eða einn af þeim vökvum til notkunar í bláæð sem eru samrýmanlegir. Gefið með innrennsli í bláæð í 15-30 mínútur. Hægt er að gefa ósamfellt innrennsli í bláæð með gjafasetti af Y-gerð með samrýmanlegum lausnum. Við innrennsli lausnar sem inniheldur ceftazidim er hins vegar æskilegt að hætta notkun hinnar lausnarinnar.

Allar stærðir hettuglasa af ceftazidimi fást með minnkuðum þrýstingi. Þegar lyfið leysist upp losnar koltvísýringur og jákvæður þrýstingur myndast. Ekki þarf að hafa áhyggjur af smáum loftbólum með koltvísýringi í blönduðu lausninni.

Leiðbeiningar um blöndun

Sjá töflu varðandi rúmmál sem bæta á við og styrk lausna, sem getur verið hentug þegar nota á hluta úr skömmtum.

Stærð hettuglass/glass	Magn leysis sem bæta þarf við (ml)	Áætlaður styrkur (mg/ml)
500 mg stungulyfsstofn, lausn		
500 mg	Í vöðva	1,5 ml
	Stakur skammtur í bláæð	5 ml
1000 mg stungulyfsstofn, lausn		
1000 mg	Í vöðva	3 ml
	Stakur skammtur í bláæð	10 ml
2000 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn		
2000 mg	Stakur skammtur í bláæð	10 ml
	Innrennsli í bláæð	50 ml*

* Skal bæta við í 2 skrefum

Samrýmanlegir vökvar til notkunar í bláæð:

Við styrk ceftazidims sem nemur 90 mg/ml til 260 mg/ml, 90 mg/ml til 260 mg/ml og 40 mg/ml til 170 mg/ml, má blanda Ceftazidim Fresenius Kabi stungulyfsstofni, lausn við stungulyf, lausnir sem algengt er að nota:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn (lífeðlisfræðileg saltlausn),
- ringer-laktatlausn
- 100 mg/ml (10%) glúkósalausn

Við blöndun til notkunar í vöðva má einnig þynna Ceftazidim Fresenius Kabi stungulyf, lausn með 10 mg/ml (1%) lídókaínlausnum.

Þegar ceftazidim hefur verið leyst upp losnar koltvísýringur og jákvæður þrýstingur myndast. Fylgja skal ráðlögðum blöndunaraðferðum sem lýst er hér að neðan til að auðvelda notkun.

Leiðbeiningar varðandi blöndun:

Fyrir 500 mg til notkunar í vöðva/í bláæð og 1000 mg til notkunar í vöðva/í bláæð:

Undirbúningur lausna fyrir staka inndælingu

1. Stingið sprautunálinni gegnum lokið á hettuglasinu og sprautið ráðlögðu rúmmáli af leysi. Sogkrafturinn kann að auðvelda aðgengið fyrir leysinn. Fjarlægið sprautunálina.
2. Hristið til að leysa lyfið upp: koltvísýringur losnar og tær lausn fæst á 1 til 2 mínútum.
3. Hvolfið hettuglasinu. Þrýstið bullu sprautunnar alla leið niður, setjið nálina gegnum lokið á hettuglasinu og dragið heildarrúmmál lausnarinnar upp í sprautuna (þrýstingurinn í hettuglasinu kann að auðvelda það að draga upp lausnina). Gangið úr skugga um að nálin sé áfram í lausninni og fari ekki í kollrúmið. Lausnin sem dregin var upp kann að innihalda smáar loftbólur með koltvísýringi, en ekki þarf að hafa áhyggjur af þeim.

Gefa má lausnirnar beint í æð eða setja þær í slöngu með gjafasetti ef sjúklingurinn fær vökva í bláæð. Ceftazidim samrýmist ofangreindum vökvum til notkunar í bláæð.

Fyrir 2000 mg innrennislösl

Undirbúningur lausna fyrir innrennsli í bláæð með ceftazidim stungulyfi í hefðbundnu glasi (smápoki eða sett með mælipípu):

1. Stingið sprautunálinni gegnum lokið á glasinu og sprautið 10 ml af leysi.
2. Dragið nálina til baka og hristið glasið svo lausnin virðist tær.
3. Ekki stinga inn þrýstilosandi nál (gas relief needle) fyrr en lyfið hefur leyst upp. Stingið þrýstilosandi nál gegnum lokið á glasinu til að losa innri þrýsting.
4. Flytjið blönduðu lausnina í endanlegan gjafabúnað (t.d. smápoka eða sett með mælipípu), en endanlegt heildarrúmmál hennar á að vera a.m.k. 50 ml og gefa skal hana með innrennsli í bláæð í 15 til 30 mín.

ATHUGIÐ: Til að gæta þess að lyfið haldist sæft er mikilvægt að stinga *ekki* þrýstilosandi nál gegnum lokið á hettuglasinu/glasinu fyrr en lyfið hefur leyst upp.

Þynning skal fara fram við smitgát.

Aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Aðeins skal nota tærar lausnir, nánast lausar við agnir.

Laust við bakteríuinnéitur.

Lausnirnar geta ýmist verið ljósgular eða gulbrúnar, háð styrk, þynni og geymsluaðstæðum. Við ráðlagða notkun skerðist virkni lyfsins ekki vegna breytileika hvað varðar lit.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fresenius Kabi AB
Rapskatan 7
751 74 Uppsala
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/22/035/01-03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. apríl 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. ágúst 2024.