

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ceftazidima Normon 2 g innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 2 g ceftazidím (sem pentahýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 104,15 mg (4,53 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvít eða gulleitt duft í hettuglasi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ceftazidima Normon 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
- Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar
- Langvinn sýking sem veldur ígerð í miðeyra
- Illkynja úteyrabólga
- 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 bakteríudreyra sem kemur upp í tengslum við, eða sem grunur er á að sé í tengslum við, einhverja af ofantöldum sýkingum.

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

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

Þegar ceftazidím 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).

Gefa skal ceftazidím 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>Gjöf með hléum</i>	
Sýking	Skammtur sem gefa skal
Sýkingar í berkjum og lungum tengdar 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	
Bakteríudreyri*	
Sýkingar í beinum og liðum	1-2 g á 8 klst. fresti
Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvef	
Erfiðar sýkingar í kviðarholi	
Lífhimnubólga í tengslum við skilun hjá sjúklingum í samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
Erfiðar þvagfærasýkingar	1-2 g á 8 klst. eða 12 klst. fresti
Varnandi meðferð fyrir aðgerðir gegn sýkingum í þvagrás hjá sjúklingum sem gangast undir brotnám blöðruhálskirtils um þvagrás (TURP).	1 g í upphafi svæfingar og annar skammtur þegar leggur er fjarlægður
Langvinn sýking sem veldur ígerð í miðeyra	1-2 g á 8 klst. fresti
Illkynja úteyrabólga	
<i>Samfellt innrennsli</i>	
Sýking	Skammtur sem gefa skal
Daufkyrningafæð ásamt hita	2 g hleðsluskammtur, fylgt eftir með samfelldu innrennsli 4 til 6 g á hverjum 24 klst. ¹
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi	
Sýkingar í berkjum og lungum tengdar slímseigjusjúkdómi	
Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar	
Bakteríudreyri*	
Sýkingar í beinum og liðum	
Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvef	
Erfiðar sýkingar í kviðarholi	
Lífhimnubólga í tengslum við skilun hjá sjúklingum í samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
¹ Hjá fullorðnum með eðlilega nýrnastarfsemi hafa 9 g/dag verið notuð án aukaverkana.	
* Í tengslum við, eða grunur er á tengslum við, einhverja af þeim sýkingum sem taldar eru upp í kafla 4.1.	

Tafla 2: Börn <40 kg

Ungabörn >2 mánaða og börn <40 kg	Sýking	Venjulegur skammtur
<i>Gjöf með hléum</i>		
	Erfiðar þvagfærasýkingar	

	Langvinn sýking sem veldur ígerð í miðeyra	100-150 mg/kg/dag í þremur aðskildum skömmtum, að hámarki 6 g/dag
	Illkynja úteyrabólga	150 mg/kg/dag í þremur aðskildum skömmtum, að hámarki 6 g/dag
	Börn með daufkyrningafæð	
	Sýkingar í berkjum og lungum tengdar slímseigjusjúkdómi	
	Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkinga	
	Bakteríudreyri*	
	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 í tengslum við skilun hjá sjúklingum í samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
<i>Samfellt innrennsli</i>		
	Daufkyrningafæð ásamt hita	60-100 mg/kg hleðsluskammtur sem fylgt er eftir með samfelldu innrennsli 100-200 mg/kg/dag, að hámarki 6 g/dag
	Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi	
	Sýkingar í berkjum og lungum tengdar slímseigjusjúkdómi	
	Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar	
	Bakteríudreyri*	
	Sýkingar í beinum og liðum	
	Erfiðar sýkingar í húð og mjúkvef	
	Erfiðar sýkingar í kviðarholi	
	Lífhimnubólga í tengslum við skilun hjá sjúklingum í samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD)	
	Nýburar og ungbörn ≤ 2 mánaða	
	Gjöf með hléum	
	Flestar sýkingar	25-60 mg/kg/dag í tveimur aðskildum skömmtum ¹
¹ Hjá nýburum og ungbörnum ≤ 2 mánaða, getur helmingunartími ceftazidíms í sermi verið þremur til fjórum sinnum lengri en hjá fullorðnum. *Í tengslum við, eða grunur er á tengslum við einhverja af þeim sýkingum sem taldar eru upp í kafla 4.1.		

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ceftazidíms við gjöf með samfelldu innrennsli hjá nýburum og ungbörnum ≤ 2 mánaða.

Aldraðir

Með hliðsjón af aldurstengdri skerðingu á úthreinsun ceftazidíms hjá öldruðum sjúklingum, á dagsskammturinn almennt ekki að fara yfir 3 g hjá þeim sem eru eldri en 80 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til þess að þörf sé á skammtaaðlögun við væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 5.2). Nákvæmt klínískt eftirlit varðandi öryggi og virkni er ráðlagt.

Skert nýrnastarfsemi

Ceftazidím er skilið út óbreytt um nýru. Því skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4.4).

Gefa skal 1 g hleðsluskammt í upphafi. Viðhaldsskammta skal miða við kreatínínúthreinsun:

Tafla 3: Ráðlagðir viðhaldsskammtar af ceftazidími við skerta nýrnastarfsemi – innrennsli með hléum

Fullorðnir og börn ≥ 40 kg

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Kreatínín í sermi u.þ.b. míkromól/l (mg/dl)	Ráðlagður skammtur af ceftazidími (g) í hvert sinn	Skömmtunartíðni (klst. fresti)
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

Auka á skammtinn hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar um 50% eða auka skömmtunartíðnina.

Hjá börnum á að aðlaga kreatínínúthreinsun eftir yfirborðsflatarmáli líkamans eða þyngd (lean body mass).

Börn < 40 kg

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)**	Kreatínín í sermi* u.þ.b. míkromól/l (mg/dl)	Ráðlagður skammtur mg/kg líkamsþyngdar, í hvert sinn	Skömmtunartíðni (klst. fresti)
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 nákvæmlega sömu hlutfallslegu skerðingu hjá öllum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

** Áætlun byggð á líkamsyfirborði, eða mælt.

Nákvæmt klínískt eftirlit varðandi öryggi og virkni er ráðlagt.

Tafla 4: Ráðlagðir viðhaldsskammtar af ceftazidími við skerta nýrnastarfsemi - samfellt innrennsli

Fullorðnir og börn ≥ 40 kg

Kreatínínúthreinsun (ml/mín)	Kreatínín í sermi u.þ.b. μ mól/l (mg/dl)	Skömmtunartíðni (klst. fresti)
------------------------------	--	--------------------------------

50-31	150-200 (1,7-2,3)	2 g hleðsluskammtur sem fylgt er eftir með 1 g til 3 g/24 klst.
30-16	200-350 (2,3-4,0)	2 g hleðsluskammtur sem fylgt er eftir með 1 g/24 klst.
≤15	>350 (>4,0)	Ekki metið

Gæta skal varúðar við ákvörðun skammta. Nákvæmt klínískt eftirlit varðandi öryggi og virkni er ráðlagt.

Börn <40 kg

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ceftazidíms við gjöf með samfelldu innrennsli hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi sem vega minna en 40 kg. Nákvæmt klínískt eftirlit varðandi öryggi og virkni er ráðlagt.

Ef samfellt innrennsli er notað hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi, á að aðlaga kreatínínúthreinsun eftir yfirborðsflatarmáli líkamans eða þyngd.

Blóðskilun

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

Eftir hverja blóðskilun skal endurtaka ráðlagðan viðhaldsskammt af ceftazidími samkvæmt töflunni hér á eftir.

Kviðskilun

Nota má ceftazidím við kviðskilun og samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (CAPD).

Til viðbótar við gjöf í bláæð má blanda ceftazidími við skilunarvökvann (venjulega 125 -250 mg í 2 lítra skilunarvökva).

Sjúklingar með nýrnabilun eða í samfelldri slagæða-bláæða blóðskilun eða háflæðis- (high-flux) blóðsúun á gjörgæsludeild: 1 g á dag, annað hvort í einum skammti eða aðskildum skömmtum. Við lágflæðis- (low-flux) blóðsúun á að fylgja ráðlögðum skömmtum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Fyrir sjúklinga í bláæðablóðsúun eða bláæðablóðskilun skal fylgja ráðleggingum um skammtastærðir í töflunum hér á eftir:

Tafla 5: Leiðbeiningar um skömmun við samfellda bláæðablóðsúun

Nýrnastarfsemi enn til staðar (kreatínínúthreinsun ml/mín)	Viðhaldsskammtur (mg) við örsúunarhraða (ultrafiltration rate) (ml/mín) 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

¹Viðhaldsskammtur sem gefa skal á 12 klst. fresti

Table 6: Leiðbeiningar um skömmun við samfellda bláæðablóðskilun

Nýrnastarfsemi	Viðhaldsskammtur (mg) við innflæðishraða skilunarvökva ¹ :	
	1.0 lítri/klst.	2.0 lítrar/klst.
	Örsúunarhraði (lítrar/klst.)	Örsúunarhraði (lítrar/klst.)

enn til staðar (kreatínínúthreinsun ml/mín)	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

¹Viðhaldsskammtur sem gefa skal á 12 klst. fresti

Lyfjagjöf

Skammturinn er háður alvarleika, næmi, stað og tegund sýkingar og aldri og nýrnastarfsemi sjúklingsins.

Gefa skal ceftazidím með innrennsli í bláæð. Ceftazidima Normon má gefa beint í æð eða um slöngu innrennslissetts, ef sjúklingur fær vökva í æð.

Ráðlögð íkomuleið er venjulega samfellt innrennsli í bláæð.

Skammturinn er háður alvarleika, næmi, stað og tegund sýkingar og aldri og nýrnastarfsemi sjúklingsins.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir ceftazidími, öðrum cefalospórínunum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðafnæmisviðbrögð) við öðrum tegundum beta-laktam sýklalyfja (penicillínunum, mónóbaktamlyfjum og karbapenemlyfjum).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eins og á við um öll beta-laktam-sýklalyf, hefur verið greint frá alvarlegum og stöku sinnum banvænum ofnæmisviðbrögðum. Ef um alvarleg ofnæmisviðbrögð er að ræða, verður strax að hætta meðferð með ceftazidími og grípa til viðeigandi bráðaaðgerða.

Áður en meðferð er hafin skal athuga hvort sjúklingurinn sé með sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð við ceftazidími, öðrum cefalospórínunum eða öðrum tegundum beta-laktam-sýklalyfja. Gæta skal varúðar ef ceftazidím er gefið sjúklingum með sögu um ofnæmisviðbrögð við öðrum beta-laktam-sýklalyfjum, sem ekki hafa verið alvarleg.

Virknisvið ceftazidíms gegn bakteríum er afmarkað. Það hentar ekki eitt sér til meðferðar við sumum tegundum sýkinga nema sýkingavaldurinn sé þekktur og vitað að hann sé næmur eða að verulegar líkur séu taldar á að meðferð með ceftazidími henti gegn líklegasta sýkingavaldinum. Þetta á sérstaklega við þegar íhuguð er meðferð sjúklunga með bakteríudreyra og þegar um er að ræða meðferð við heilahimnubólgu af völdum bakteríusýkingar, sýkingum í húð og mjúkvefjum og sýkingum í beinum og liðum. Auk þess er ceftazidím viðkvæmt fyrir vatnsrofi af völdum nokkurra breiðvirkra beta-laktamasa (ESBL - extended spectrum beta lactamases). Því skal tekið tillit til upplýsinga um útbreiðslu lífvera sem framleiða breiðvirka beta-laktamasa, þegar meðferð með ceftazidími er valin.

Greint hefur verið frá sýklalyfjatengdri ristilbólgu og sýndarhimnuristilbólgu í tengslum við næstum öll sýklalyf, þ.m.t. ceftazidím, sem geta verið allt frá því að vera vægar til að vera lífshættulegar. Því er mikilvægt að íhuga þessa sjúkdómsgreiningu hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á gjöf

ceftazidíms stendur eða í kjölfar hennar (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með ceftazidími og gefa sértæka meðferð við *Clostridium difficile*. Ekki skal gefa lyf sem hindra iðrahreyfingar.

Samhliða meðferð með háum skömmtum af cefalóspórínunum og lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru svo sem aminóglýkósíðum eða öflugum þvagræsilyfjum (t.d. fúrósemíði) getur haft slæm áhrif á nýrnastarfsemi.

Brotthvarf ceftazidíms er um nýru. Því þarf að minnka skammta í samræmi við skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, bæði hvað varðar öryggi og virkni. Einstaka sinnum hefur verið greint frá taugasjúkdómafræðilegum afleiðingum þegar skammtar hafa ekki verið minnkaðir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Langtímanotkun getur valdið ofvexti ónæmra lífvera (t.d. enterókokka, sveppa) sem getur gert meðferðarhlé nauðsynlegt, eða aðrar viðeigandi ráðstafanir. Endurtekið mat á ástandi sjúklingsins er bráðnauðsynlegt.

Ceftazidím hefur ekki truflandi áhrif á ensímpróf fyrir sykri í þvagi, en lítilsháttar truflun (fölsk jákvæð svör) gæti orðið á aðferðum sem byggja á afoxun kopars (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

Ceftazidím hefur ekki áhrif á basíska píkrat-greiningu á kreatíníni.

Jákvæð svör á Coombs-prófum í tengslum við notkun ceftazidíms hjá um 5% sjúklinga getur truflað krossprófun á blóði.

Mikilvægar upplýsingar um sum innihaldsefni Ceftazidíma Normon

Lyfið inniheldur 104,15 mg (4,53 mmól) af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 5,2% 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 próbenecíði og fúrósemíði.

Samhliðanotkun hárra skammta af lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru getur haft slæm áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Klórampeníkól hemur virkni ceftazidíms og annarra cefalóspórína in vitro. Ekki er vitað hvort þetta hefur klínísku þýðingu, en ef gefa á ceftazidím og klórampeníkól samtímis á að hafa þessa hamlandi verkun í huga.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun ceftazidíms á meðgöngu. Dýrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Aðeins skal ávísá Ceftazidíma Normon handa barnshafandi konum ef ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Brjóstgjöf

Ceftazidím er skilið út í brjóstamjólki í litlu magni, en ekki er gert ráð fyrir neinum áhrifum á brjóstmylkninginn við notkun ceftazidíms í ráðlögðum skömmtum. Ceftazidím má nota samhliða brjóstgjöf.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Aukaverkanir geta hins vegar komið fram (t.d. sundl) sem geta haft áhrif á hæfnina til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar eru eósínfíklafjöld, blóðflagnafjölgun, bláæðabólga eða segabláæðabólga við gjöf í æð, niðurgangur, skammvinnar hækkunir á einu eða fleiri lifrarensímum, dröfnuörðu- (maculopapular) eða ofsakláðaútbrot, verkur og/eða bólga eftir gjöf í vöðva og jákvætt Coombs-próf. Upplýsingar úr kostuðum (sponsored) og öðrum (unsponsored) klínískum rannsóknum hafa verið notaðar til að meta tíðni algengra og sjaldgæfra aukaverkana. Tíðni sem tilgreind er fyrir aðrar aukaverkanir var aðallega metin með notkun upplýsinga eftir að lyfið kom á markað og byggir því á tíðni tilkynninga frekar en rauntíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar fyrir tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

<u>Líffæraflokkur</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
<u>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</u>		Candidasýking (þ.m.t. leggangabólga og þruska í munni)		
<u>Blóð og eitlar</u>	Eósínfíklafjöld Blóðflagnafjölgun	Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð		Kyrningahrap Blóðlýsublóðleysi Fjölgun eitilfrumna í blóði
<u>Ónæmiskerfi</u>				Bráðaofnæmi (þ.m.t. berkjukrampar og/eða lágþrýstingur) (sjá kafla 4.4)
<u>Taugakerfi</u>		Höfuðverkur Sundl		Slæm áhrif á taugar ¹ Náladofi
<u>Æðar</u>	Bláæðabólga eða segabláæðabólga við gjöf í æð			
<u>Meltingarfæri</u>	Niðurgangur	Sýklalyfjatengdur niðurgangur og ristilbólga ² (sjá kafla 4.4) Kviðverkir Ógleði Uppköst		Vont bragð í munni
<u>Lifur og gall</u>	Skammvinnar hækkunir á einu eða fleiri lifrarensímum ³			Gula

<u>Líffæraflokkur</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
<u>Húð og undirhúð</u>	Dröfnuörðu- eða ofsakláðaútbrot	Kláði		Eitrunardreplos í húðþekju Stevens-Johnson heilkenni Regnbogaroði Ofnæmisbjúgur Viðbrögð með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS) ⁴
<u>Nýru og þvagfæri</u>		Skammvinnar hækkningar á þvagefni í blóði, köfnunarefni í blóði og/eða kreatínín í sermi	Millivefsnýrnabólga Bráð nýrnabilun	
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	Verkur og/eða bólga eftir gjöf í vöðva	Hiti		
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>	Jákvætt Coombs próf ⁵			

¹ Greint hefur verið frá taugasjúkdómafræðilegum afleiðingum, þ.m.t. skjálfta, vöðvaykkjakrampa, krömpum, heilakvilla og dái hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar sem skammtar af ceftazidími hafa ekki verið lækkaðir á viðeigandi hátt.

² Niðurgangur og ristilbólga geta tengst *Clostridium difficile* og geta komið fram sem sýndarhimnuristilbólga.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalískur fosfatasi.

⁴ Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá viðbrögðum með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við notkun ceftazidíms.

⁵ Jákvætt Coombs-próf kemur fram hjá um 5% sjúklinga og getur truflað krossprófanir á blóði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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 haft í för með sér taugasjúkdómafræðilegar afleiðingar, þ.m.t. heilakvilla, krampa og dá.

Einkenni ofskömmunar geta komið fram ef skammturinn er ekki minnkaður á viðeigandi hátt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hægt er að lækka þéttni ceftazidíms í sermi með blóð- eða kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur beta-laktam bakteríulyf, þriðja kynslóð cefalóspórína, ATC-flokkur: J01DD02.

Verkunarháttur

Ceftazidím hindrar myndun bakteríuveggjar eftir tengingu við penicillín-bindiprótein (PBP). Þetta leiðir til truflunar á nýmyndun bakteríuveggjar (peptídóglýkans), sem leiðir til sundrunar og dauða bakteríufrumunnar.

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Mikilvægasti stuðull lyfjahvarfa/lyfhrifa hjá cefalóspórínunum sem tengist *in vivo* verkun hefur reynst vera hlutfall skammtabilsins þar sem óbundin þéttni helst yfir lágmarksheftistyrk (MIC) ceftazidíms fyrir einstakar marktægundir (þ.e. % T > MIC).

Myndun ónæmis

Ónæmi baktería fyrir ceftazidími getur verið vegna eins eða fleiri eftirtalinna ferla:

- vatnsrof með beta-laktamösum. Ceftazidím getur orðið fyrir umfangsmiklu vatnsrofi af völdum breiðvirkra beta-laktamasa (extended-spectrum beta lactamases, ESBL), þ.m.t. SHV-fjölskyldu ESBL og AmpC-ensíma, sem hjá sumum loftháðum Gram-neikvæðum bakteríutegundum eru virkjuð eða bælingu þeirra aflétt (induced or stably derepressed)
- minnkuð sækni penicillín-bindipróteins í ceftazidím
- ógegndræpi ytri himnu, sem skerðir aðgengi ceftazidíms að penicillín-bindipróteinum í Gram-neikvæðum lífverum
- útstreymisdætur bakteríunnar.

Næmismörk

Lágmarksheftistyrkur viðmiðunargilda sem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) hefur sýnt fram á eru eftirfarandi (2011-01-01):

Lífvera	Næmismörk (mg/l)	
	N	Ó
Enterobacteriales	≤1	>4
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,0018	>8
<i>Aeromonas spp.</i>	≤1	>4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤0,001	>8
Næmismörk óháð tegundum ²	≤4	>8

N=næm, Ó=ónæm.

Næmi örvera

Útbreiðsla áunnins ónæmis getur verið breytileg miðað við landafræðilega staðsetningu og tíma fyrir valdar tegundir og æskilegt er að hafa staðbundnar upplýsingar um ónæmi, einkum við meðferð alvarlegra sýkinga. Leita skal ráða hjá sérfræðingum eftir þörfum þegar staðbundin útbreiðsla ónæmis er þannig að notkun ceftazidíms gegn a.m.k. sumum tegundum sýkinga er umdeilanleg.

Tegundir sem algengt er að séu næmar

Gram-jákvæðar loftháðar örverur

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Gram-neikvæðar loftháðar örverur

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

<p><i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp.(other) <i>Providencia</i> spp.</p>
<p><u>Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál</u></p>
<p><u>Gram-neikvæðar loftháðar örverur</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>£+ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacteraerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp.(other) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> teg. <i>Morganella morganii</i></p>
<p><u>Gram-jákvæðar loftháðar örverur</u> <i>Staphylococcus aureus</i>£ <i>Streptococcus pneumoniae</i>££ <i>Viridans</i> group streptococci</p>
<p><u>Gram-jákvæðar loftfirrðar örverur</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> teg. <i>Peptostreptococcus</i> teg.</p>
<p><u>Gram-neikvæðar loftfirrðar örverur</u> <i>Fusobacterium</i> teg.</p>
<p><u>Örverur með arfgengt ónæmi</u></p>
<p><u>Gram-jákvæðar loftháðar örverur</u> Enterococcar þ.m.t. <i>Enterococcus faecalis</i> og <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> teg.</p>
<p><u>Gram-jákvæðar loftfirrðar örverur</u> <i>Clostridium difficile</i></p>
<p><u>Gram-neikvæðar loftfirrðar örverur</u> <i>Bacteroides</i> teg. (margir stofnar <i>Bacteroides fragilis</i> eru ónæmir).</p>
<p><u>Aðrar:</u> <i>Chlamydia</i> teg. <i>Mycoplasma</i> teg. <i>Legionella</i> teg.</p>
<p>£ <i>S. aureus</i> sem er meticillínnæmur er talinn hafa lítið arfgengt ónæmi fyrir ceftazidími. Allir meticillínónæmir <i>S. aureus</i> eru ónæmir fyrir ceftazidími..</p> <p>££ <i>S. pneumoniae</i> sem sýnir miðlungi mikið næmi eða er ónæmur fyrir penicillíni má reikna með að sýni a.m.k. skert næmi fyrir ceftazidími.</p> <p>+Há tíðni ónæmis hefur komið fram á einu eða fleiri svæðum/löndum/umdæmum innan ESB.</p>

5.2 Lyfjahlörf

Frásög

Eftir inngjöf 500 mg og 1 g af ceftazidím í vöðva nást hratt hámarksgildi í plasma, 18 og 37 mg/l. Fimm mínútum eftir 500 mg, 1 g eða 2 g staka skammta (bolus) í bláæð verður þéttinn í sermi 46 mg/l, 87 mg/l eða 170 mg/l. Hvörf ceftazidíms eru línuleg á sviði stakra skammta, 0,5 til 2 g eftir gjöf í bláæð eða í vöðva.

Dreifing

Próteinbinding ceftazidíms í sermi er lítil eða um 10%. Þéttni umfram lágmarksheftistyrk fyrir algenga sýkla fæst í vefjum svo sem beinum, hjarta, galli, hráka, augn-, liða-, lungna- og kviðarholsvökvum. Ceftazidím á greiðan aðgang yfir fylgju og er skilið út í brjóstamjólk. Lyfið kemst illa yfir heilbrigðan blóð-heila-þröskuld og því verður þéttni ceftazidíms í heila- og mænuvökva lítil, án bólgu. Hins vegar, þegar heilahimnurnar eru bólgnar, fæst þéttni upp á 4-20 mg/l eða meira.

Umbrot

Ceftazidím umbrotnar ekki í líkamanum.

Brotthvarf

Eftir gjöf í æð lækkar þéttni í plasma með u.þ.b. 2 klst. helmingunartíma. Ceftazidím er skilið út óbreytt í þvagi með gauklasíun; u.þ.b. 80 til 90% af skammtinum er skilinn út í þvagi innan 24 klst. Innan við 1% er skilið út með galli.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf ceftazidíms er minna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því þarf að minnka skammta (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Væg eða miðlungsmikil skerðing á lifrastarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf ceftazidíms hjá einstaklingum sem fengu 2 g í bláæð á 8 klst. fresti í 5 daga, að því tilskyldu að nýrnastarfsemi væri ekki skert (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Skert úthreinsun sem kemur fram hjá öldruðum sjúklingum var aðallega vegna aldurstengdrar skerðingar á úthreinsun ceftazidíms um nýru. Meðalhelmingunartími brotthvarfs var á bilinu 3,5 til 4 klst. eftir staka gjöf eða endurtekna gjöf 2 g með hraðri stakri inndælingu (bolus) tvisvar á dag í 7 daga hjá öldruðum sjúklingum 80 ára og eldri.

Börn

Helmingunartími ceftazidíms er lengdur hjá fyrirburum og fullburða nýburum um 4,5 til 7,5 klst. eftir skammta upp á 25 til 30 mg/kg. Um 2 mánaða aldur er helmingunartíminn hins vegar innan svipaðra marka og 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, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar á ceftazidími.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hettuglas: natríum karbónat, vatnsfrítt.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ceftazidima Normon hettuglös eru með undirþrýstingi; þegar lyfið leysist upp losnar koltvíoxíð og yfirþrýstingur myndast (sjá kafla 6.6).

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Tímabundin geymsla við lægri hita en 30°C í allt að 2 mánuði skaðar lyfið ekki.

Lausnir ceftazidíms í samrýmanlegum vökvum halda virkni sinni í 8 klst. við 25°C hita eða í 24 klst. við 2°C-8°C hita.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ceftazidima Normon 2 g innrennslisstofn, lausn er í 20 ml hettuglasi af gerð II, lokað með tappa og innsiglað með álhettu.

Stöðluð pakkning inniheldur 1 hettuglas og 1 lykju og sjúkrahússpakkning inniheldur 50 hettuglös og 50 lykjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirþrýstingur er í öllum stærðum hettuglása af lyfinu við afhendingu. Þegar lyfið leysist upp losnar koltvíoxíð og yfirþrýstingur myndast. Horfa má framhjá litlum koltvíoxíð loftbólum blandaðri lausn.

Leiðbeiningar um blöndun

Sjá upplýsingar um rúmmál sem nota skal og styrk lausna, sem getur verið gagnlegt þegar nota skal hluta af skömmtum.

Stærð hettuglass	Magn af þynningarlausn sem bæta skal við (ml)	Áætlaður styrkur (mg/ml)
2 g innrennslisstofn, lausn		
2 g	Innrennsli í bláæð	50 ml* 40

*Skal bætt saman við í tveimur þrepum

Litur lausnarinnar er frá ljósgulum yfir í gulbrúnan, háð styrk, þynningarlausn og geymsluskilyrðum. Ef farið er eftir ráðleggingum sem hér koma fram hafa slíkar litabreytingar ekki áhrif á virkni lyfsins.

Ceftazidím í styrk á milli 1 mg/ml og 40 mg/ml má blanda saman við:

- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- M/6 natríumlaktatlausn
- Samsett natríumlaktatlausn (Hartmanns lausn)
- 5% glúkósalausn
- 0,225% natríumklóríð- og 5% glúkósalausn
- 0,45% natríumklóríð- og 5% glúkósalausn
- 0,9% natríumklóríð- og 5% glúkósalausn
- 0,18% natríumklóríð- og 4% glúkósalausn
- 10% glúkósalausn
- Dextran 40 lausn 10% í 0,9% natríumklóríðlausn
- Dextran 40 lausn 10% í 5% glúkósalausn
- Dextran 70 lausn 6% í 0,9% natríumklóríðlausn
- Dextran 70 lausn 6% í 5% glúkósalausn

Ceftazidím í styrkleika á milli 0,05 mg/ml og 0,25 mg/ml má blanda saman við kviðskilunarvökva (laktat).

Blöndun lausna til innrennslis í bláæð úr ceftazidímstungulyfi í hefðbundnum hettuglösum (mini-bag eða burette innrennslisett):

Blandið með notkun alls 50 ml af samrýmanlegri þynningarlausnum (taldar upp hér að framan), sem bætt er saman við í TVEIMUR þrepum eins og lýst er hér á eftir:

1. Setjið sprautunálina í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið 10 ml af þynningarlausn í hettuglasið.
2. Dragið nálina út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
3. Ekki má stinga gaslosunarnál í fyrir en lyfið er uppleyst. Stingið gaslosunarnál í gegnum tappann á glasinu til að draga úr þrýstingi.
4. Flytjið uppleysta lausnina í endanlegan gjafabúnað (t.d. innrennslisett af mini-bag eða burette gerð) og náðið upp heildarrúmmáli sem er minnst 50 ml og gefið með innrennslisett í bláæð á 15 til 30 mínútum.

Athugið: Til að viðhalda sótthreinsun lyfsins er mikilvægt að nál til gaslosunar sé ekki stungið í gegnum tappann á hettuglasinu fyrir en lyfið er að fullu uppleyst.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos – Madrid
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/20/032/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. júní 2020.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. júní 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

21. september 2021.