

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lemoxol, 1 g süste- või infusioonilahuse pulber

Lemoxol, 2 g süste- või infusioonilahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lemoxol 1 g: 1 viaal sisaldab 1160 mg tseftasidiimpentahüdraati (vastab 1000 mg tseftasidiimile) ja 118 mg naatriumkarbonaati.

Lemoxol 2 g: 1 viaal sisaldab 2320 mg tseftasidiimpentahüdraati (vastab 2000 mg tseftasidiimile) ja 236 mg naatriumkarbonaati.

INN. Cefazidimum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Tseftasidiimile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

luude ja liigeste infektsioon

meningiit

naha- ja pehmete kudede infektsioon

pneumoonia

komplitseeritud kuseteede infektsioon

esialgne ravi tundmata päritoluga palaviku korral neutropeeniaga haigel (neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9$  või  $1,0 \times 10^9$  prognoositava langusega) juhul, kui metitsilliinresistentne grampositiivne infektsioon on ebatõenäoline.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Serratia*.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid. Enne ravi alustamist tuleks teha bakterikultuuride külvid, identifitseerida patogeenne mikroorganism ja teha kindlaks tema tundlikkus tseftasidiimile. Ravi võib alustada enne, kui tundlikkus on kindlaks tehtud, kuid ravi tuleb vajadusel korrigeerida kohe, kui testide tulemused selguvad.

Tseftasidiimi võib kasutada monoteraapiana diagnoositud või arvatava septitseemia korral. Raskete ja eluohtlike infektsioonide korral ning immuunpuudulikkusega patsientidel võib tseftasidiimi kombineerida ka teiste antibiootikumidega, näiteks aminoglükosiididega, vankomütsiiniga või klindamütsiiniga. Kombinatsioonravi vajadusel tuleb järgida ka teis(t)e kasutatava(te) antibiootikumi(de) kasutusjuhiseid. Annus sõltub infektsiooni raskusest ja patsiendi seisundist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Annused sõltuvad infektsiooni raskusest, patogeeni tundlikkusest, infektsiooni tüübist ning patsiendi vanusest ja neerufunktsioonist.

#### Täiskasvanud:

1...2 g tseftasidiimi iga 8...12 tunni järel, intravenoosselt või intramuskulaarselt. Raskete infektsioonide korral ning valdavalt immuunpuudulikkusega (sh neutropeeniaga) patsientidele manustatakse 2 g iga 8 tunni järel.

#### Lapsed ja üle 2 kuu vanused vastsündinud:

100...150 mg/kg ööpäevas 3 annuseks jagatuna. Immuunpuudulikkusega lastel, tsüstilise fibroosiga või meningiidiga lastel võib kasutada annuseid kuni 150 mg/kg ööpäevas 3 annuseks jagatuna. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 6 g.

#### Alla 2 kuu vanused vastsündinud:

100...150 mg/kg ööpäevas 2...3 annuseks jagatuna. Vastsündinutel võib tseftasidiimi poolväärtusaeg vereplasmas olla 3...4 korda suurem kui täiskasvanute vastav väärtus.

#### Eakad:

Eakatel ei tohi ägedate infektsioonide korral ööpäevane annus ületada 3 g. Tseftasidiimi eritumine on eakatel (valdavalt üle 80-aastastel) patsientidel aeglustunud.

#### Maksakahjustus:

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

#### Neerukahjustus:

Tseftasidiim eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Seega on neerupuudulikkusega patsientidel soovitatav tseftasidiimi annust vähendada. Algannusena manustatakse 1 g tseftasidiimi. Säilitusannused määratakse glomerulaarfiltratsiooni alusel.

#### **Soovitavad tseftasidiimi säilitusannused neerupuudulikkusega patsientidel**

<b>Kreatiini kliirens (ml/min)</b>	<b>Kreatiini kontsentratsioon vereseerumis mcmol/l (mg/dl)</b>	<b>Tseftasidiimi ühekordne annus (g)</b>	<b>Manustamise intervall (tundides)</b>
>50	<150	<b>Tavapärane annustamisskeem</b>	
50...31	150...200 (1,7...1,3)	1,0	12
30...16	200...350 (2,3...4,0)	1,0	24
15...6	350...500 (4,0...5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

Raskete infektsioonidega patsientidel tuleb toodud annuseid 50% võrra suurendada või manustamisintervalle vähendada. Neil patsientidel tuleb kontrollida ravimi kontsentratsiooni vereseerumis – see ei tohi ületada 40 mg/l.

Kreatiini kliirensi arvutamiseks võib kasutada järgmist valemit. Kreatiini kontsentratsioon peaks kajastama stabiilset neerufunktsiooni.

#### Mehed:

$$\text{Kreatiini kliirens (ml/min)} = \frac{\text{Kaal (kg)} \times (140 - \text{vanus})}{72 \times \text{seerumi kreatiin (mg/dl)}}$$

#### Naised:

saadud vastus  $\times 0,85$ .

Lastel tuleb kreatiini kliirens korrigeerida vastavalt nende kehakaalule või -pindalale, neerupuudulikkuse korral tuleb annuseid sarnaselt täiskasvanutele vähendada.

### Hemodialüüs:

Hemodialüüsi korral varieerub tseftasidiimi poolväärtusaeg vereplasmas 3 kuni 5 tunnini. Pärast iga hemodialüüsiseansi tuleb manustada säilitusannus vastavalt ülaltoodud tabelile.

### Peritoneaaldialüüs:

Tseftasidiimi võib kasutada nii ühekordse kui ka pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral. Eraldi intravenoossest manustamisest võib tseftasidiimi manustada ka dialüüsilahuse kaudu, kontsentratsioon 125...250 mg 2 liitri dialüüsilahuse kohta.

Neerukahjustusega patsientidel, kellel teostatakse pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi intensiivravis, manustatakse ööpäevas 1 g tseftasidiimi, kas ühekordse annusena või jagatuna väiksemateks annusteks.

### Manustamisviis

Tseftasidiimi manustatakse intravenoosselt või sügavale lihasesse. Sobivad süstimiskohad on suured lihased (tuhara ülemine välimine neljandik või reie külgmine osa).

### Intramuskulaarne manustamine:

Tseftasidiimi võib lahustada 0,5% või 1% lidokaiinvesinikkloriidi süstelahuses või süstevees.

### Intravenoosne manustamine:

Raskete ja eluohtlike infektsioonidega patsientidel on soovitatav kasutada intravenooset manustamist. Samuti soovitatakse intravenooset manustamisviisi langenud vastupanuvõimega patsientidel – vaegtoitumuse, vigastuse, kirurgilise operatsiooni, diabeedi, südamepuudulikkuse või vähi tõttu ning eelkõige katapleksia kahtlusel või ilmnemisel.

Tseftasidiim lahustatakse steriilses süstevees ja süstitakse aeglaselt vähemalt 3...5 minuti jooksul veeni või infusioonisüsteemi kanüüli. Samaaegselt tseftasidiimiga tohib manustada ainult sobivaid intravenoosseid lahuseid (vt lõigud 6.2, 6.3 ja 6.6).

### **Tseftasidiimi lahuste ettevalmistamine**

<b>Manustamistee</b>	<b>Lisatava lahusti kogus (ml)</b>	<b>Ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)</b>
<b>IM:</b>		
500 mg	1,5	260
1 g	3,0	260
<b>IV (boolussüstena):</b>		
500 mg	5	90
1 g	10	90
2 g	10	170
<b>IV:</b>		
1 g	50	20
2 g	50*	40

\* lahusti lisada 2 osana.

Tseftasidiimi lahuseid, nagu ka teisi  $\beta$ -laktaamantibiootikume, ei tohi võimalike koostoimete ohu tõttu segada aminoglükosiidide lahustega. Kui on näidustatud tseftasidiimi ja aminoglükosiidide kombinatsioonravi, tuleks erinevaid antibiootikume manustada erinevatesse kehapiirkondadesse.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus tseftasidiimi või teiste tsefalosporiinide suhtes.

Varasem kiiret tüüpi ja/või raske ülitundlikkusreaktsioon penitsilliinidele või teistele beeta-laktaam-tüüpi ravimitele.

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

**Hoiatus!** Enne tseftasidiim-ravi alustamist tuleb kindlaks teha, kas patsiendil on esinenud ülitundlikkust tseftasidiimi, tsefalosporiinide, penitsilliinide või teiste ravimite suhtes. Erilise ettevaatusega tuleb ravimit manustada patsientidele, kel on esinenud I tüüpi allergiline reaktsioon või äge ülitundlikkusreaktsioon penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes. Ülitundlikkuse esinemisel tsefalosporiinide suhtes ei tohi tseftasidiimi manustada.

Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi katkestada. Raske ülitundlikkusreaktsiooni korral võib olla vaja manustada adrenaliini, hüdrokortisooni ja anithistamiinikume ning rakendada teisi šoki ravis kasutatavaid esmaabimeetmeid.

Tseftasidiimi kombineerimine tsefalosporiinide suurte annustega ning teiste nefrotoksiliste ravimitega, näiteks aminoglükosiididega ja tugevatoimeliste diureetikumidega (nt furosemiid) võib mõjutada neerufunktsiooni. Tseftasidiimi kliinilisel kasutamisel ei ole tavapäraste annuste manustamisel sellist ohtu ilmnenud.

Andmeid selle kohta, et tavapärased tseftasidiimi annused mõjutavad patsiendi neerufunktsiooni, ei ole.

Tseftasidiim eritub neerude kaudu. Neerupuudulikkuse korral tuleb seega ravimi annuseid vastavalt neerupuudulikkuse astmele vähendada.

Praktiliselt kõigi laia toimespektriga antibiootikumide kasutamisel on esinenud pseudomembrooset koliiti. Patsientidel, kellel tekib antibiootikumikuuri ajal kõhulahtisus, tuleb nimetatud seisundi võimalusega arvestada. Pseudomembranoosne koliit võib oma tugevusest olla kerge, mõõdukas kuni eluohtlik. Kerge pseudomembroosse koliidi korral piisab tavaliselt ravi katkestamisest. Keskmise või raske kuluga juhtudel tuleb rakendada vastavaid ravimeetmeid.

Juhtudel, kui raviskeemi ei ole kohandatud vastavalt konkreetse patsiendi seisundile (vt lõik 4.2), on aeg-ajalt esinenud neuroloogilisi reaktsioone, näiteks krampe.

Sarnaselt teistele laia toimespektriga antibiootikumidele, võib pikaajaline tseftasidiim-ravi viia resistentsete mikroorganismide (nt *Candida* või enterokokkide) ülekasvule. Sellisel juhul võib osutada vajalikuks ravi katkestamine või teiste sobilike meetmete rakendamine. Jälgida tuleb patsiendi seisundit.

Nagu ka teiste laia toimespektriga tsefalosporiinide ja penitsilliinide kasutamisel, võivad tseftasidiim-ravi ajal mõned tundlikud enterobakterite tüved resistentseteks muutuda. Seetõttu tuleb enterobakterite poolt põhjustatud infektsioonide ravimisel ravikuuri kestel teostada regulaarselt tundlikkuse määramise teste.

Arvestada tuleb Lemoxol'i koostises sisalduva naatriumi kogusega (54 mg, 23 mEq/g).

Tsefalosporiine on seostatud protrombiini aktiivsuse inhibeerimisega. Antud juhul on riskigrupi patsientideks neerupuudulikkuse, maksapuudulikkuse ja vaegtoitumusega ning suuri antibiootikumi annuseid saavad patsiendid. Nimetatud patsientidel tuleb määrata protrombiini aega ning manustada täiendavalt vitamiin K-d.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi suurte annuste tsefalosporiinide või teiste nefrotoksiliste ravimitega (nt aminoglükosiidid või tugevatoimelised diureetikumid, sh furosemiid) võib kahjustada neerufunktsiooni (vt lõik 4.4). Aminoglükosiidide võimaliku nefro- ja ototoksilisuse tõttu tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida.

Klooramfenikool toimib *in vitro* tseftasidiimi ja teiste tsefalosporiinide suhtes antagonistlikult. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada, kuid tseftasidiimi ja klooramfenikooli samaaegse ravi vajadusel tuleb antagonismi võimalusega arvestada.

##### **Kliinilised leiud:**

Tseftasidiim ei mõjuta uriini glükoosi määramiseks kasutatavaid ensümaatilisi teste, kuid vase redutseerimisel põhinevad testid (Benedict, Fehling, Clinitest) võivad pisut häiritud olla.

Tsefalosporiinide kasutamisel on esinenud ka positiivseid Coombs'i testi tulemusi.

Tseftasidiim ei mõjuta kreatiniini määramist leeliselise pikraadi testi abil.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus:

Kahjulikke toimeid lootele ning teratogeenseid nähte ei ole täheldatud, kuid nagu kõigi ravimite korral, tuleb tseftasidiimi manustamisel raseduse esimestel kuudel olla äärmiselt ettevaatlik. Raseduse (eriti esimese trimestri) ajal võib tseftasidiimi kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu rasedale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

### Imetamine:

Kuna tseftasidiim eritub väikeses kontsentratsioonis rinnapiima, tuleb selle kasutamisel imetamise ajal olla väga ettevaatlik. Rinnaga toidetaval imikul tekkida võivate nähtude (diarröa, limaskestade seeninfektsioon, sensitisatsioon) vältimiseks tuleb tseftasidiimi manustamise ajal rinnaga toitmine katkestada.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole põhjust eeldada.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Tseftasidiim on üldiselt hästi talutav. Kliinilistes uuringutes oli tseftasidiimi kõrvaltoimete esinemissagedus madal. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on olnud paiksed reaktsioonid pärast intravenooset manustamist ning allergilised reaktsioonid ja seedetrakti häireid. Disulfiraami tüüpi reaktsioone ei ole esinenud.

Järgmisi kliiniliste uuringute käigus tekkinud kõrvaltoimeid on peetud tseftasidiim-raviga seotuteks või ebaselge etioloogiaga kõrvaltoimeteks:

### Aeg-ajalt: (> 1/1000, <1/100 patsiendist)

#### **Paiksed reaktsioonid:**

Flebiit või tromboflebiit IV manustamisel, valu ja süstekoha põletik IM manustamisel.

#### **Allergilised reaktsioonid:**

Pruuritus, makulaarne ja papuloosne lööve, sügelev lööve ja palavik. Väga harva on esinenud angioödeemi ja anafülaktilisi reaktsioone, sealhulgas bronhospasmi ja/või hüpotensiooni. Nagu ka teiste tsefalosporiinide kasutamisel, on esinenud polümorfset erüteemi ja Stevens-Johnsoni sündroomi/toksilist epidermise nekrolüüsi.

#### **Seedetrakti häired:**

Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja stomatiit. Antibiootikum-raviga seoses võib tekkida *Clostridium difficile* põhjustatud pseudomembranoosne koliit.

#### **Keskärvisüsteemi häired:**

Peavalu, pearinglus, hallutsinatsioonid ja maitsetundlikkuse häired. Tsefalosporiine, sealhulgas tseftasidiimi saanud neerukahjustusega patsientidel ning patsientidel, kes ei kasutanud vastavalt seisundile kohandatud antibiootikumi annuseid, on esinenud neuroloogilisi reaktsioone, näiteks treemorit, müokloonust, paresteesiaid ja entsefalopaatiat.

### Harv: (>1/10 000, <1/1000 patsiendist)

#### **Neerude ja kuseteede häired:**

Kandidoos (sh akuutne labiomükoos) ja tupepõletik.

#### **Veri:**

Harva on esinenud hemolüütilist aneemiat.

### Väga harv: (<1/10 000 patsiendist)

#### **Maksa, sapiteede ja pankrease häired:**

Hüperbilirubineemia ja väga harva ikterus.

#### **Kliinilised leiud:**

Ajutised toimed, nt eosinofiilia, positiivne Coombs'i test (hemolüüsita), trombotsütoos ja ühe või mitme maksaensüümi – SGOT, SGPT, LDH ja alkaalse fosfataasi – aktiivsuse vähenemine tõus. Sarnaselt

teistele tsefalosporiinidele täheldati ravi jooksul harva vere urea, vere kusiainelämmastiku ja/või seerumi kreatiniini sisalduse mõõduvat suurenemist. Väga harva on esinenud ajutist leukopeeniat, neutropeeniat, agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja lümfotsütoosi. Vale-positiivset Coombs'i testi on täheldatud 5% patsientidest, see võis olla seotud vere kokkusobivusega.

#### 4.9 Üleannustamine

##### Sümptomid:

Tseftasidiimi üleannustamisel võivad toksilisuse sümptomitena esineda pinge, põletik ja flebiit süstekohal. Suurte annuste tsefalosporiinide parenteraalsel manustamisel võivad tekkida vertiigo, paresteesiad ja peavalu. Mõnede tsefalosporiinide üleannustamisel võivad tekkida krambid, eriti neerukahjustusega patsientidel. Üleannustamisel tekivad hematoloogilised ja ensümaatilised häired on näiteks eosinofiilia, Coombs'i testi valepositiivne reaktsioon, trombotsütoos, maksaensüümide aktiivsuse tõus, vere kusiainelämmastiku ja/või seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, leukopeenia, neutropeenia ja protrombiini aja pikenemine.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antibakteriaalsed beeta-laktaami derivaadid, tsefalosporiinid ja nende sarnased ained; ATC-kood: J01DA11.

Tseftasidiim on poolsünteetiline laia toimespektriga beeta-laktaamantibiootikum (3. põlvkonna tsefalosporiin) parenteraalseks kasutamiseks. Tseftasidiimi keemiline nimetus on (6R,7R)-7-[[[(Z)-2-(2-aminotiasool-4-üül)-2-[(1-karboksü-1-metüületoksü)imino]atsetüül]amino]-8-oksü-3-[(1-püridino)metüül]-5-tia-1-asabitsüklo[4.2.0]okt-2-een-2-karboksülaat pentahüdraat.

*In vitro* uuringute alusel on tseftasidiim bakteritsiidse toimega. Tseftasidiimi toime põhineb rakuseina sünteesi eest vastutavate ensüümide pärssimisel. *In vitro* toimib tseftasidiim paljudesse gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse, sealhulgas gentamütsiinile ja teistele aminoglükosiididele resistentsesse tüvedesse.

Tseftasidiim toimib ka gram-positiivsetesse mikroorganismidesse. Tseftasidiim on resistentne enamike kliiniliselt oluliste gram-positiivsete ja gram-negatiivsete mikroorganismide  $\beta$ -laktamaaside (plasmiidsete või kromosomaalsete) hüdrolüüsile, seetõttu toimib ta paljudesse ampitsilliini ja teiste tsefalosporiinide suhtes resistentsesse tüvedesse.

##### Tundlikkustestid:

###### a) Difusioontestid:

Kvantitatiivsed meetodid, mis põhinevad inhibitsiooniringi diameetri määramisel, on osutunud tundlikkustestides väga täpseteks. Vastavalt sellele meetodile on kasutatud tundlikkuskettaid. Laboratoorseid, ühe standardse antibiootikumikettaga (mis sisaldab 30  $\mu$ g tseftasidiimi) läbiviidud katseid tuleks tõlgendada järgnevalt:

*Inhibeeritud ala  $\geq 18$  mm* näitab, et uuritav mikroob on *tundlik* ja allub tõenäoliselt ravile hästi.

*Inhibeeritud ala 15...17 mm* näitab, et uuritav mikroob on *mõõdukalt tundlik* ning allub ravile kõrgete antibiootikumiannustega või kui infektsioon paikneb koes või koevedelikes (nt uriinis), kus on saavutatav kõrge antibiootikumi kontsentratsioon.

*Inhibeeritud ala  $\leq 14$  mm* näitab, et uuritav mikroob on *resistentne* ja tuleks kasutada teisi ravivõimalusi.

Standardmeetodid nõuavad standardmikroorganismide kasutamist. 30  $\mu$ g tseftasidiimiga immutatud kettad peavad tekitama inhibeeritud ala, millel on järgmine läbimõõt:

*E. coli* ATCC 25922 - 25...32 mm

*P. aeruginosa* ATCC 27853 - 22...29 mm

*S. aureus* ATCC 25923 - 16...20 mm

### b) Lahjendusmeetod:

Tseftasidiimi minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIK) määramiseks tuleks NCCLS soovitatud meetodite järgi kasutada agar- või puljongsoõdet. Laboratoorsete katsete tulemusi tuleks interpreteerida järgmiselt:

Kui MIC väärtus on vähem kui 16 µg/ml, on mikroorganism *tundlik*. Kui MIC väärtus on vähemalt 64 µg/ml, on uuritav mikroob *resistentne*. Kui MIC väärtus on vahemikus 16...64 µg/ml, on uuritav mikroob *mõõdukalt tundlik* ning allub ravile kõrgete antibiootikumiannustega või kui infektsioon paikneb koes või koevedelikes (nt uriinis), kus on saavutatav kõrge antibiootikumi kontsentratsioon. Standardmeetod nõuab standardmikroorganismide kasutamist. Standardiseeritud tseftasidiim-pulbri MIC väärtused on järgmised:

*E. coli* ATCC 25922 - 0,125...0,5 µg/ml

*S. aureus* ATCC 25923 - 4...16 µg/ml

*P. aeruginosa* ATCC 27853 - 0,5...2 µg/ml.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Keskmsed kontsentratsioonid vereseerumis on pärast 500 mg või 1 g tseftasidiimi ühekordset intravenooset infusiooni tervetele meessoost täiskasvanutele (enam kui viie minuti jooksul) vastavalt 45 mg/ml ja 90 mg/ml.

500 mg, 1 g või 2 g tseftasidiimi i.v. infundeerimisel (20...30 minuti jooksul) tervetele meessoost täiskasvanutele on ravimi maksimaalne keskmine kontsentratsioon seerumis vastavalt 42 mg/ml, 69 mg/ml ja 170 mg/ml. 500 mg, 1 g või 2 g ravimi infundeerimisel tervetele meessoost vabatahtlikele on ravimi keskmine kontsentratsioon 8 tunni pärast seerumis selline, nagu näidatud järgnevas tabelis.

### Tseftasidiimi kontsentratsioonid vereseerumis

Tseftasidiimi annus (IV)	Kontsentratsioon seerumis (mg/ml)				
	½ tundi	1 tund	2 tundi	4 tundi	8 tundi
500 mg	42	25	12	6	2
1 g	60	39	23	11	3
2 g	129	75	75	13	5

Tseftasidiimi imendumine ja kliirens on võrdelises sõltuvuses manustatud annuse suurusest.

Intravenoosel manustamisel on poolväärtusaeg umbes 1,9 tundi. Tseftasidiimi seondumine valkudega on alla 10% ja see ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Normaalse neerufunktsiooniga tervetel vabatahtlikel ei täheldatud tseftasidiimi kumuleerumist seerumis, kui ravimit manustati 1 g ja 2 g iga 8 tunni järel 10 päeva jooksul.

500 mg ja 1 g tseftasidiimi intramuskulaarsel manustamisel tervetele meessoost vabatahtlikele olid keskmised maksimaalsed kontsentratsioonid vereseerumis umbes 1 tund pärast manustamist vastavalt 17 mg/ml ja 39 mg/ml. 500 mg ja 1 g tseftasidiimi IM manustamisel jäid ravimi kontsentratsioonid seerumis kõrgemaks kui 4 mg/ml veel ka vastavalt 6 ja 8 tunni möödumisel. Tseftasidiimi poolväärtusaeg oli umbes 2 tundi.

Maksakahjustusega patsientidel, kellele manustati 2 g tseftasidiimi intravenooselt iga 8 tunni järel 5 päeva jooksul, ei täheldatud mingeid hälbeid ravimi farmakokineetikas. Annuse korrigeerimine pole maksakahjustusega patsientide puhul vajalik. Annust tuleb korrigeerida vaid neerufunktsiooni kahjustuse korral.

Umbes 80...90% lihasesse või veeni manustatud tseftasidiimist eritub 24 tunni jooksul organismist muutumatul kujul uriiniga. Pärast 500 mg või 1 g ühekordset intravenooset manustamist eritus uriiniga umbes 50% ravimist esimese 2 tunni jooksul.

Järgmised 20% annusest eritusid 2...4 tundi pärast manustamist ja 12% annusest eritus 4...8 tundi hiljem. Tseftasidiimi renaalne eritumine tagab ravimi kõrge kontsentratsiooni uriinis.

Tseftasidiimi keskmine renaalne kliirens on umbes 100 ml/min. Tseftasidiimi plasmakliirensi kiirus on arvestuslikult umbes 115 ml/min, mis näitab, et põhilise osa totaalsest kliirensist moodustab renaalne kliirens. Probenetsiidi manustamine enne tseftasidiimi manustamist ei avaldanud mingit mõju tseftasidiimi eritumise kineetikale. See näitab, et tseftasidiim eritub neerudest glomerulaarfiltratsiooni teel ega eritu aktiivselt neerutuubulite kaudu. Arvestades, et tseftasidiim eritub praktiliselt kogu ulatuses neerude kaudu, pikeneb halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel ravimi poolväärtusaeg

seerumis. Seetõttu tuleb neil patsientidel annuseid vastavalt korrigeerida (vt 4.2 Annustamine ja manustamisviis).

Tseftasidiimi kudedes ja vedelikes saavutatavad terapeutilised kontsentratsioonid on esitatud järgnevas tabelis:

### Tseftasidiimi kontsentratsioon kudedes ja kehavedelikes

Kude või kehavedelik	Annus/ manustamistee	Patsientide arv	Aeg manustamise ja kontsentratsiooni määramise vahel	Keskmine kontsentratsioon koes või kehavedelikus (mg/l)
Uriin	500 mg IM või 2 g IV	6 6	0...2 h 0...2 h	2 100 12 000
Sapp	2 g IV	3	90 min	36,4
Liigesevedelik	2 g IV	13	2 h	25,6
Peritoneaalvedelik	2 g IV	8	2 h	48,6
Lima	1 g IV	8	1 h	9
Tserebrospinaalvedelik (meningiidi puhul)	2 g iga 8 h järel IV 2 g iga 8 h järel IV	5 6	120 min 180 min	9,8 9,4
Hüdratoidvedelik	2 g IV	13	1...3 h	11
Villivedelik	1 g IV	7	2...3 h	19,7
Lümf	1 g IV	7	2...3 h	23,4
Luukude	2 g IV	8	0,67 h	31,1
Südamelihas	2 g IV	35	30...280 min	12,7
Nahk	2 g IV	22	30...180 min	6,6
Skeletilihaskude	2 g IV	35	30...280 min	9,4
Müomeetrium	2 g IV	31	1...2 h	18,7

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

IM manustamisel rottidele ja hiirtele oli tseftasidiimi keskmine surmav annus vahemikus 5,8...20 g/kg ning IV manustamisel küülikutele üle 2 g/kg.

Pikemaajalisi uuringuid tseftasidiimi kartsinogeensuse kindlakstegemiseks pole läbi viidud. Ames'i test ja roti mikronukleuste test andsid mutatsioonide suhtes negatiivse tulemuse.

Teratogeense toime uurimiseks on läbi viidud katsed rottidel ja hiirtel, kellele manustati inimestel kasutatavate annustega võrreldes enam kui 40-kordseid annuseid. Toimeid tiinusele või lootele ei täheldatud. Kliinilistest uuringutest rasedatel naistel on tseftasidiimi toimete kohta andmeid ebapiisavalt.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkarbonaat (segus tseftasidiimpentahüdraadiga).

### 6.2 Sobimatus



Nagu kõiki beeta-laktaamantibiootikume, ei tohi tseftasidiimi võimaliku sobimatuse tõttu segada aminoglükosiidide lahustega. Tseftasidiimi ja aminoglükosiidi kombineerimise vajadusel tuleb kumbki antibiootikum manustada keha erinevatesse piirkondadesse (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Süstitavas naatriumbikarbonaadi lahuses on tseftasidiim vähem stabiilne kui teistes intravenoossetes lahustes. Naatriumbikarbonaadi süstelahust pole seega soovitatav tseftasidiimi lahustamiseks kasutada.

Tseftasidiimi lahusele vankomütsiini lisamisel on täheldatud sademe teket. Seega tuleb tseftasidiimi ja vankomütsiini kombineerimisel olla väga ettevaatlik.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

*Süste- ja infusioonilahuse pulber: 3 aastat.*

Pärast lahustamist süsteveega on lahus keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 7 päeva temperatuuril 2°C...8°C (ja 24 tundi temperatuuril 25°C).

Pärast lahustamist teiste parenteraalsete lahustega on tseftasidiimi lahus keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 6 tundi temperatuuril 25 °C ja 24 tundi temperatuuril 5±3°C.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist lähtudes tuleb valmistatud lahus otsekohe ära kasutada. Kui lahust otsekohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

III tüüpi klaasist viaalid.

1 g või 2 g viaalis, 1 viaal pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Tseftasidiimi lahuse värvus varieerub kahvatukollasest merevaigukollaseni, sõltuvalt kasutatud lahustist ja lahuse kontsentratsioonist. Tseftasidiimi lahuse pH on 5...7,5. Süstelahuse valmistamisel ja manustamisel juhinduda järgmistest juhistest:

#### **Süstelahuse valmistamine**

##### **IV või IM manustatava süstelahuse valmistamine:**

1. Süstige lahusti viaali ja raputage kuni pulbri täieliku lahustumiseni.
2. Antibiootikumi lahustumisel suureneb viaalis süsinikdioksiidi vabanemise tõttu rõhk. Lahus muutub selgeks 1...2 minuti jooksul.
3. Pöörake viaal põhjaga ülespoole ning enne nõela viaali viimist tõmmake süstlakolbi tagasi.
4. Viige nõel läbi kummikorgi viaali. Veenduge, et nõel ulatub lahusesse ning tõmmake viaali sisu süstlasse, nagu tavaliselt. Kuna viaalis on suurem rõhk, toimub see kergelt.
5. Süstelahuses võib olla süsinikdioksiidi mulle, mis tuleb enne ravimi manustamist lahusest eemaldada.

##### **IV manustatava tilkinfusioonilahuse ettevalmistamine:**

1. Viige süstlanõel läbi kummikorgi viaali ja süstige sellesse 10 ml lahustit.
2. Eemaldage süstlanõel ning raputage viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud (1...2 minuti jooksul moodustub selge lahus).
3. Viige gaasi eemaldamiseks nõel läbi kummikorgi viaali, et vähendada viaalis rõhku.

4. Hoidke gaasi eemaldamiseks mõeldud nõel viaalis ja süstige sellesse süstla abiga 40 ml lahustit. Eemaldage mõlemad nõelad, loksutage viaali ning pange valmis infusiooniks tavapärasel viisil.

Kontsentratsioon 1...40 mg/ml sobib Lemoxol järgmiste intravenoosseks manustamiseks mõeldud lahustega:

0,9% naatriumkloriidi lahus, M/6 naatriumlaktaadi lahus, Hartmanni lahus, 5% glükoosi lahus, 0,225% naatriumkloriidi + 5% glükoosi lahus, 0,45% naatriumkloriidi + 5% glükoosi lahus, 0,9% naatriumkloriidi + 5% glükoosi lahus, 0,18% naatriumkloriidi + 4% glükoosi lahus, 10% glükoosi lahus, 10% dekstraan 40 lahus 0,9% naatriumkloriidi lahuses, 10% dekstraan 40 lahus 5% glükoosi lahuses, 6% dekstraan 70 lahus 0,9% naatriumkloriidi lahuses ja 6% dekstraan 70 lahus 5% glükoosi lahuses.

Kontsentratsioon 0,05...0,25 mg/ml sobib Lemoxol peritoneaaldialüüsi lahusega (laktaadi lahus).

IM manustamisel võib tseftasidiimi lahustamiseks kasutada 0,5% või 1% lidokaiinvesinikkloriidi lahust.

Tseftasidiimi (kontsentratsioon 4 mg/ml) ja teiste ravimite kombinatsioonid:

Järgmised ravimid säilitavad kombinatsioonis tseftasidiimiga oma efektiivsuse: 1 mg/ml hüdrokortisooni (hüdrokortisoonnaatriumfosfaadina) 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi lahuses, 3 mg/ml tsefuroksiimi (tsefuroksiimnaatriumina) 0,9% naatriumkloriidi lahuses, 4 mg/ml kloksatsilliini (kloksatsilliinnaatriumina) 0,9% naatriumkloriidi lahuses, 10 IU/ml või 50 IU/ml hepariini 0,9% naatriumkloriidi lahuses, 10 mEq/l või 40 mEq/l kaaliumkloriidi 0,9% naatriumkloriidi lahuses.

Pärast 500 mg tseftasidiimi lahustamist 1,5 ml süstevees võib lisada metronidasooli lahust (500 mg/100 ml). Mõlemad ravimid säilitavad oma efektiivsuse.

**NB!** Lahuseid, pakendeid ja parenteraalseks manustamiseks mõeldud ravimeid tuleb kontrollida võõrkehakeste puudumise suhtes. Süstelahuse steriilsuse säilitamiseks ei tohi tekkinud gaasi vabastamiseks viia nõela viaali enne pulbri täielikku lahustumist.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

DEMO SA, 21st km National Road Athens-Lamia, 14568 Kryoneri, Ateena, Kreeka

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Lemoxol, 1 g: 518706

Lemoxol, 2 g: 518606

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

25.08.2006/13.12.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2011