

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ceftazidime Fresenius Kabi 500 mg, süstelahuse pulber  
Ceftazidime Fresenius Kabi 1000 mg, süstelahuse pulber  
Ceftazidime Fresenius Kabi 2000 mg, süste- või infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ceftazidime Fresenius Kabi 500 mg, süstelahuse pulber  
Üks viaal sisaldab 500 mg tseftasidiimi (tseftasidiimpentahüdraadina).

Ceftazidime Fresenius Kabi 1000 mg, süstelahuse pulber  
Üks viaal sisaldab 1000 mg tseftasidiimi (tseftasidiimpentahüdraadina).

Ceftazidime Fresenius Kabi 2000 mg, süste- või infusioonilahuse pulber  
Üks pudel sisaldab 2000 mg tseftasidiimi (tseftasidiimpentahüdraadina).

INN. *Ceftazidimum*

Teadavaolevat toimet omav abiaine:

500 mg: 1,1 mmol (26 mg) naatriumi.  
1000 mg: 2,3 mmol (52 mg) naatriumi.  
2000 mg: 4,6 mmol (104 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.  
Süste- või infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kollakas pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tseftasidiim on näidustatud allpool loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, kaasa arvatud vastsündinud (alates sünnist).

- Haiglatekkene pneumoonia
- Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosiga patsientidel
- Bakteriaalne meningiit
- Krooniline mädane keskkõrvapõletik
- Pahaloomuline väliskõrvapõletik
- Kuseteede tüsistunud infektsioonid
- Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid
- Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid

- Luude ja liigeste infektsioonid
- Dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel.

Patsientide raviks, kellel esineb või arvatakse, et esineb baktereemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Neutropeeniaga patsientide raviks, kelle palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni.

Kuseteede infektsioonide perioperatiivseks profülaktikaks patsientidel, kellele tehakse eesnäärme transuretraalne reseksioon (TURP).

Tseftasidiimi valimisel peab arvesse võtma ravimi antibakteriaalset toimespektrit, mis piirub peamiselt aeroobsete gramnegatiivsete bakteritega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tseftasidiimi tuleb manustada koos teiste antibakteriaalsete ravimitega juhul, kui võimalikud haigustekitajad ei kuulu ravimi toimespektrisse.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Tabel 1: Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga  $\geq 40$  kg

<i>Vahelduv manustamine</i>	
<b>Infektsioon</b>	<b>Manustatav annus</b>
Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	100...150 mg/kg ööpäevas iga 8 tunni järel, maksimaalselt 9 g ööpäevas <sup>1</sup>
Febriilne neutropeenia	2 g iga 8 tunni järel
Haiglatekkene pneumoonia	
Bakteriaalne meningiit	
Baktereemia*	
Luude ja liigeste infektsioonid	1...2 g iga 8 tunni järel
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	
Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	
Dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel	
Kuseteede tüsistunud infektsioonid	1...2 g iga 8 või 12 tunni järel
Perioperatiivne profülaktika eesnäärme transuretraalse reseksiooni (TURP) korral	1 g anesteesia induktsiooni ajal ja teine annus kateetri eemaldamise ajal
Krooniline mädane keskkõrvapõletik	1...2 g iga 8 tunni järel
Pahaloomuline väliskõrvapõletik	

<b>Pidev infusioon</b>	
<b>Infektsioon</b>	<b>Manustatav annus</b>
Febriilne neutropeenia	Küllastusannus 2 g, millele järgneb pidev infusioon 4...6 g iga 24 tunni järel <sup>1</sup>
Haiglatekkene pneumoonia	
Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	
Bakteriaalne meningiit	
Baktereemia*	
Luude ja liigeste infektsioonid	
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	
Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	
Dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel	
<sup>1</sup> Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel on kasutatud annust 9 g ööpäevas ilma kõrvaltoimete tekketa. * Kui on seotud või kahtlustatakse seost ükskõik millise lõigus 4.1 loetletud infektsiooniga.	

Tabel 2: Lapsed kehakaaluga < 40 kg

<b>Imikud ja väikelapsed vanuses &gt; 2 kuu ja lapsed kehakaaluga &lt; 40 kg</b>	<b>Infektsioon</b>	<b>Tavaline annus</b>
<b>Vahelduv manustamine</b>		
	Kuseteede tüsistunud infektsioonid	100...150 mg/kg ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna, maksimaalselt 6 g ööpäevas
	Krooniline mädane keskkõrvapõletik	
	Pahaloomuline väliskõrvapõletik	
	Neutropeeniaga lapsed	150 mg/kg ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna, maksimaalselt 6 g ööpäevas
	Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	
	Bakteriaalne meningiit	
	Baktereemia*	
	Luude ja liigeste infektsioonid	100...150 mg/kg ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna, maksimaalselt 6 g ööpäevas
	Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	
	Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	
	Dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel	

<b>Pidev infusioon</b>		
	Febriilne neutropeenia	Küllastusannus 60...100 mg/kg, millele järgneb pidev infusioon 100...200 mg/kg ööpäevas, maksimaalselt 6 g ööpäevas
	Haiglatekkene pneumoonia	
	Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	
	Bakteriaalne meningiit	
	Baktereemia*	
	Luude ja liigeste infektsioonid	
	Naha ja pehmete kudede tuisistunud infektsioonid	
	Kõhuõõne tuisistunud infektsioonid	
	Dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel	
<b>Vastsündinud ja imikud vanuses ≤ 2 kuu</b>	<b>Infektsioon</b>	<b>Tavaline annus</b>
<b>Vahelduv manustamine</b>		
	Enamik infektsioone	25...60 mg/kg ööpäevas kaheks annuseks jagatuna <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Vastsündinutel ja ≤ 2 kuu vanustel imikutel võib tseftasidiimi poolväärtusaeg seerumis olla kolm kuni neli korda suurem kui täiskasvanutel. * Kui on seotud või kahtlustatakse seost ükskõik millise lõigus 4.1 loetletud infektsiooniga.		

### Lapsed

Tseftasidiimi ohutus ja efektiivsus manustamisel pideva infusioonina vastsündinutele ja < 2 kuu vanustele imikutele ei ole kindlaks tehtud.

### Eakad

Võttes arvesse tseftasidiimi kliirensi vanusega seotud vähenemist eakatel, ei tohi üle 80-aastastel patsientidel ööpäevane annus tavaliselt ületada 3 g.

### Maksakahjustus

Olemasolevad andmed ei näita annuse korrigeerimise vajadust kerge või keskmise raskusega maksafunktsiooni häire korral. Raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad uuringutest saadud andmed (vt ka lõik 5.2).

Soovitav on ohutuse ja efektiivsuse hoolikas kliiniline jälgimine.

### Neerukahjustus

Tseftasidiim eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Seetõttu tuleb neerufunktsiooni häirega patsientidel ravimi annust vähendada (vt ka lõik 4.4).

Esialgse küllastusannusena tuleb manustada 1 g. Säilitusannused põhinevad kreatiini kliirensil:

Tabel 3: Tseftasidiimi soovitatavad säilitusannused neerukahjustuse korral – vahelduv manustamine

*Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga  $\geq 40$  kg*

Kreatiini kliirens (ml/min)	Ligikaudne seerumi kreatiniinisaldus mikromooli/l (mg/dl)	Tseftasidiimi soovitatav üksikannus (g)	Manustamise intervall (tundides)
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

Raskete infektsioonidega patsientidel tuleb üksikannust suurendada 50% võrra või tõsta manustamissagedust.

Lastel tuleb kreatiini kliirensit kohandada kehapindala või lihasmassi järgi.

*Lapsed kehakaaluga < 40 kg*

Kreatiini kliirens (ml/min)**	Ligikaudne seerumi kreatiniinisaldus* mikromooli/l (mg/dl)	Soovitatav üksikannus mg/kg kehakaalu kohta	Manustamise intervall (tundides)
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

\* Seerumi kreatiniinisalduse väärtused on juhivväärtused, mis ei pruugi näidata täpselt sama langust kõikidel neerufunktsiooni häirega patsientidel.  
\*\* Hinnatud kehapindala alusel või mõõdetud.

Soovitatav on ohutuse ja efektiivsuse hoolikas kliiniline jälgimine.

Tabel 4: Tseftasidiimi soovitatavad säilitusannused neerukahjustuse korral – pidev infusioon

*Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga  $\geq 40$  kg*

Kreatiini kliirens (ml/min)	Ligikaudne seerumi kreatiniinisaldus mikromooli/l (mg/dl)	Manustamise intervall (tundides)
50...31	150...200 (1,7...2,3)	Küllastusannus 2 g, millele järgneb 1...3 g iga 24 tunni järel
30...16	200...350 (2,3...4,0)	Küllastusannus 2 g, millele järgneb 1 g iga 24 tunni järel
$\leq 15$	>350 (>4,0)	Ei ole hinnatud

Annuse valimisel peab olema ettevaatlik. Soovitatav on ohutuse ja efektiivsuse hoolikas kliiniline jälgimine.

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Tseftasidiimi ohutus ja efektiivsus manustamisel pideva infusioonina ei ole kindlaks tehtud < 40 kg kaaluvatele neerukahjustusega lastele. Soovitav on ohutuse ja efektiivsuse hoolikas kliiniline jälgimine.

Kui neerukahjustusega lastel kasutatakse pidevat infusiooni, tuleb kreatiini kliirensit kohandada kehapindala või lihasmassi järgi.

#### Hemodialüüs

Hemodialüüsi ajal on poolväärtusaeg seerumis vahemikus 3...5.

Pärast iga hemodialüüsiperioodi tuleb korrata allpool toodud tabelis soovitatud tseftasidiimi säilitusannuse manustamist.

#### Peritoneaaldialüüs

Tseftasidiimi võib kasutada peritoneaaldialüüsi ja pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral.

Lisaks intravenossele manustamisele võib tseftasidiimi lisada dialüüsivedelikule (tavaliselt 125...250 mg 2 liitri dialüüsilahuse kohta).

Neerupuudulikkusega patsiendid, kes saavad pidevat arterio-venooset hemodialüüsi või suure läbilaskega (*high-flux*) hemofiltratsiooni intensiivraviosakonnas: 1 g ööpäevas ühekordse annusena või väiksemateks annusteks jagatuna. Väikese läbilaskega (*low-flux*) hemofiltratsiooni korral tuleb järgida neerukahjustuse korral soovitatavat annustamist.

Veno-venooset hemofiltratsiooni ja veno-venooset hemodialüüsi saavate patsientide puhul tuleb järgida allpool toodud tabelites soovitatud annustamist.

Tabel 5: Annustamisjuhised pideva veno-venoosse hemofiltratsiooni korral

Neerufunktsioon (kreatiini kliirens ml/min)	Säilitusannus (mg) vastavalt ultrafiltratsiooni kiirusele (ml/min) <sup>1</sup> :			
	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

<sup>1</sup>Säilitusannus manustatakse iga 12 tunni järel.

Tabel 6: Annustamisjuhised pideva veno-venoosse hemodialüüsi korral

Neerufunktsioon (kreatiini kliirens ml/min)	Säilitusannus (mg) vastavalt dialüüsivoolu kiirusele <sup>1</sup> :					
	1,0 liitrit/h			2,0 liitrit/h		
	Ultrafiltratsiooni kiirus (liitrit/h)			Ultrafiltratsiooni kiirus (liitrit/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

<sup>1</sup> Säilitusannus manustatakse iga 12 tunni järel.

#### Manustamisviis:

Tseftasidiimi manustatakse intravenoosse süste või infusiooni teel või sügava lihasesisese süstena. Soovitavad lihasesisese süstimise kohad on suure tuharalihase ülemine välimine neljandik või reie külgmiline osa. Tseftasidiimi lahuseid võib manustada otse veeni või infusioonisüsteemi, kui patsient saab parenteraalseid vedelikke.

Tavaline soovitatav manustamistee on intravenoosne vahelduv manustamine või pidev infusioon. Intramuskulaarset manustamist tuleks kaaluda ainult juhul, kui intravenoosset teed ei saa kasutada või see on patsiendile vähem sobiv.

Annus sõltub infektsiooni raskusest, haigustekitaja tundlikkusest, infektsiooni paikmest ja tüübist ning patsiendi vanusest ja neerufunktsioonist.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus tseftasidiimi, mõne muu tsefalosporiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Anamneesis raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon) mõnda teist tüüpi beetalaktaamantibiootikumi (penitsilliinid, monobaktaamid ja karbapeneemid) suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### **Ülitundlikkusreaktsioonid**

Nagu kõikide beetalaktaamantibiootikumide puhul, on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb ravi tseftasidiimiga otsekohe lõpetada ja rakendada sobivaid esmaabivõtteid.

Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha, kas patsiendil on varem esinenud raskeid ülitundlikkusreaktsioone tseftasidiimi, teiste tsefalosporiinide või mõnda teist tüüpi beetalaktaamantibiootikumi suhtes. Ettevaatlik peab olema tseftasidiimi manustamisel patsientidele, kellel on anamneesis mittetõsine ülitundlikkus teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

#### **Antibakteriaalse toime spekter**

Tseftasidiimil on piiratud antibakteriaalse toime spekter. Ravim ei sobi monoterapiana teatud tüüpi infektsioonide raviks, välja arvatud juhul, kui patogeen on juba kindlaks tehtud ja teadaolevalt tundlik või esineb väga suur võimalus, et kõige tõenäolisem(ad) patogeen(id) alluvad ravile tseftasidiimiga. See kehtib eriti juhul, kui kaalutakse baktereemiaga patsientide ravi ja kui ravitakse bakteriaalset meningiiti, naha ja pehmete kudede infektsioone ning luude ja liigeste infektsioone. Lisaks on tseftasidiim vastuvõtlik hüdrolüüsile mitmete laiendatud spektriga beetalaktamaaside poolt. Seetõttu tuleb tseftasidiimi raviks valimise käigus arvesse võtta informatsiooni laiendatud spektriga beetalaktamaase produtseerivate mikroorganismide levimuse kohta.

#### **Antibakteriaalse aine kasutamisega seotud infektsioonid**

Peaaegu kõigi antibiootikumide (kaasa arvatud tseftasidiimi) kasutamisel on kirjeldatud antibiootikumiga seotud koliidi ja pseudomembranoosse koliidi teket, mille raskus võib ulatuda kergest eluohtlikuni. Seetõttu on tähtis selle diagnoosi võimalusega arvestada patsientide puhul, kellel esineb kõhulahtisus tseftasidiimi manustamise ajal või järgselt (vt lõik 4.8). Kaaluda tuleb tseftasidiimravi lõpetamist ja spetsiifilise ravi kasutamist *Clostridium difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimeid kasutada ei tohi.

Pikaajalisel kasutamisel võib tekkida mittetundlike mikroorganismide (nt enterokokid, seened) vohamine, mille tõttu võib olla vaja ravi katkestada või rakendada muid vajalikke meetmeid. Patsiendi seisundit tuleb korduvalt hinnata.

### **Neerufunktsioon/-kahjustus**

Suurtes annustes tsefalosporiinide ja nefrotoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid) või tugevatoimeliste diureetikumide (nt furosemiid) samaaegne kasutamine võib kahjustada neerufunktsiooni.

Tseftasidiim eritub neerude kaudu, seetõttu tuleb annust vähendada vastavalt neerukahjustuse raskusele. Neerukahjustusega patsientidel tuleb hoolega jälgida nii ravimi ohutust kui ka efektiivsust. Kui neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vähendatud, on mõnikord kirjeldatud neuroloogiliste nähtude teket (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### **Mõju laboriuuringutele**

Tseftasidiim ei mõjuta glükosuuria määramise ensümaatilisi teste, kuid võib põhjustada väheseid kõrvalekaldeid (valepositiivset vastust) vase reduktsiooni meetodite kasutamisel (Benedicti, Fehlingi test, Clinitest).

Tseftasidiim ei mõjuta kreatiniini määramist alkaalse pikraadi meetodil.

Ligikaudu 5%-l patsientidest tseftasidiimi kasutamisel kirjeldatud positiivne Coombsi test võib mõjutada vere sobitamist.

### **Oluline informatsioon Ceftazidime Fresenius Kabi koostisaine kohta**

Ravim sisaldab naatriumi (500 mg: 26 mg naatriumi, 1000 mg: 52 mg naatriumi ja 2000 mg: 104 mg naatriumi). Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult probenetsiidi ja furosemiidiga.

Suurtes annustes nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine võib kahjustada neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Klooramfenikoolil on *in vitro* antagonistlik toime tseftasidiimi ja teiste tsefalosporiinidega. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata, ent kui tseftasidiimi kavatsetakse kasutada koos klooramfenikooliga, tuleb arvestada antagonismi võimalusega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Tseftasidiimi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Tseftasidiimi tohib rasedatele määrata ainult juhul, kui kasu ületab riski.

### Imetamine

Tseftasidiim eritub väikestes kogustes rinnapiima, kuid kasutades tseftasidiimi terapeutilistes annustes, ei ole oodata toimet rinnaga toidetavale imikule. Tseftasidiimi võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

### Fertiilsus

Andmed puuduvad.



#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid tekkida võivad kõrvaltoimed (nt pearinglus), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on eosinofiilia, trombotsütoos, flebiit või tromboflebiit veenisisesel manustamise puhul, kõhulahtisus, maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus, makulopapulaarne või nõgestõve lööve, valu ja/või põletik lihasesisesel süstimisel järgselt ning positiivne Coombsi test.

Sageli ja aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimete esinemissageduse kindlakstegemiseks on kasutatud andmeid sponsoreeritud ja mittesponsoreeritud kliinilistest uuringutest. Kõikidele teistele kõrvaltoimetele määratud esinemissagedused tehti kindlaks peamiselt turuletulekujärgsete andmete põhjal ning need näitavad pigem teatamise sagedust, kui tõelist esinemissagedust. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse klassifitseerimiseks on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage: ( $\geq 1/10$ )

Sage: ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt: ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv: ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv: ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<u>Organüsteemi klass</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Väga harv</u>	<u>Teadmata</u>
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>		Kandidiaas (sh vaginiit ja suuõõne soor)		
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	Eosinofiilia Trombotsütoos	Neutropeenia Leukopeenia Trombotsütopeenia		Agranulotsütoos Hemolüütiline aneemia Lümfotsütoos
<u>Immuunsüsteemi häired</u>				Anafülaksia (sh bronhospasm ja/või hüpotensioon) (vt lõik 4.4)
<u>Närvisüsteemi häired</u>		Peavalu Pearinglus		Neuroloogilised nähud <sup>1</sup> Paresteesia
<u>Vaskulaarsed häired</u>	Flebiit või tromboflebiit intravenoosel manustamisel			

<u>Seedetrakti häired</u>	Kõhulahtisus	Antibiootikumiga seotud kõhulahtisus ja koliit <sup>2</sup> (vt lõik 4.4) Kõhuvalu Iiveldus Oksendamine		Halb maitse suus
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	Ühe või enama maksaensüümi aktiivsuse mõõduv tõus <sup>3</sup>			Ikterus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	Makulopapulaarne või nõgestõve lööve	Sügelus		Toksiline epidermaal-nekrolüüs Stevens-Johnsoni sündroom Multiformne erüteem Angioödeem DRESS <sup>5</sup>
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>		Vere urea-, urealämmastiku ja/või seerumi kreatiniinisalduse mõõduv tõus	Interstitsiaalne nefriit Äge neerupuudulikkus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	Valu ja/või põletik lihasesisese süstimise järgselt	Palavik		
<u>Uuringud</u>	Positiivne Coombsi test <sup>4</sup>			
<sup>1</sup> Neerukahjustusega patsientidel, kellel ei ole tseftasidiimi annust nõuetekohaselt vähendatud, on kirjeldatud neuroloogilisi nähtusid, nagu treemor, müokloonus, krambid, entsefalopaatia ja kooma. <sup>2</sup> Kõhulahtisus ja koliit võivad olla seotud <i>Clostridium difficile</i> 'ga ja esineda pseumomembranoosse koliidina. <sup>3</sup> ALAT (SGPT), ASAT (SOGT), LHD, GGT, alkaalne fosfataas. <sup>4</sup> Positiivne Coombsi test tekib ligikaudu 5%-l patsientidest ja võib mõjutada vere sobitamist. <sup>5</sup> Harva on teatatud DRESS-i tekkest seoses tseftasidiimi kasutamisega				

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine võib põhjustada neuroloogilisi nähtusid, sealhulgas entsefalopaatiat, krampe ja koomat.

Üleannustamisnähud võivad tekkida juhul, kui neerukahjustusega patsientidel ei vähendata annust nõuetekohaselt (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tseftasidiimi sisaldust seerumis saab vähendada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi abil.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid. ATC-kood: J01DD02.

#### Toimemehhanism

Tseftasidiim pärsib bakteri rakuseina sünteesi pärast kinnitumist penitsilliini siduvatele valkudele (*penicillin binding proteins*, PBP-d). Selle tagajärjel katkeb rakuseina (peptidoglükaani) biosüntees, mis viib bakteriraku lüüsumise ja surmani.

#### Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Tsefalosporiinide puhul on kõige tähtsamaks *in vivo* efektiivsusega korrelatsioonis olevaks farmakokineetiliseks-farmakodünaamiliseks indeksiks osutunud protsent manustamisintervallist, mille jooksul seondumata ravimi kontsentratsioon on kõrgem tseftasidiimi minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (*minimum inhibitory concentration*, MIC) üksikute sihtliikide vastu (st %T>MIC).

#### Resistentsusmehhanism

Bakteri resistentsus tseftasidiimile võib olla tingitud ühest või mitmest alljärgnevast mehhanismist:

- Beetalaktamaaside põhjustatud hüdroolüüs. Tseftasidiimi võivad tõhusalt hüdroolüüsida teatud laia toimespektriga beetalaktamaasid (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL-id), kaasa arvatud nende SHV perekond, ja AmpC ensüümid, mis võivad teatud aeroobsetes gramnegatiivsetes bakteriliikides olla indutseeritud või stabiilselt derepresseeritud.
- Penitsilliini siduvate valkude vähene afiinsus tseftasidiimi suhtes.
- Välismembraani läbilaskmatus, mis takistab tseftasidiimi ligipääsu gramnegatiivsete bakterite penitsilliini siduvatele valkudele.
- Bakteriaalsed ravimi väljavoolupumbad.

#### Murdepunktid

Euroopa Komisjoni poolt antibakteriaalsete ravimite tundlikkustestide (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) kohta kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) murdepunktid on järgmised:

Mikroorganism	Murdepunktid (mg/l)		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2...4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8	-	> 8
<i>Liigiga mitteseotud murdepunktid<sup>2</sup></i>	≤ 4	8	> 8

S=tundlik, I=vahepealne, R=resistentne.

<sup>1</sup>Murdepunktid on seoses suureannuselise raviga (2 g x 3).

<sup>2</sup>Liigiga mitteseotud murdepunktid on kindlaks määratud peamiselt farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste andmete alusel ning need ei sõltu kindlate liikide MIC levimusest. Need on mõeldud kasutamiseks ainult liikide puhul, mida ei ole mainitud tabelis või allmärkustes.

#### Mikrobioloogiline tundlikkus

Omandatud resistentsuse esinemissagedus võib mõne tüve puhul geograafiliselt ja aja jooksul varieeruda, seetõttu on eriti raskete nakkuste ravimisel soovitatav koguda kohalikke resistentsusandmeid. Kui kohalik resistentsuse esinemissagedus on selline, et tseftasidiimi kasutamine vähemalt mõne nakkustüübi korral on küsitav, tuleb vajaduse korral pöörduda nõu saamiseks eksperdi poole.

<u>Tavaliselt tundlikud liigid</u>
<b>Grampositiivsed aeroobid</b> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Gramnegatiivsed aeroobid</b> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (muu)</i> <i>Providencia spp.</i>
<u><b>Liigid, mille korral võib probleemiks olla omandatud resistentsus</b></u>
<b>Gramnegatiivsed aeroobid</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>£+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (muu)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <b>Grampositiivsed aeroobid:</b> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup> <b>Grampositiivsed anaeroobid:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <b>Gramnegatiivsed anaeroobid:</b> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u><b>Loomupäraselt resistentsed organismid</b></u>
<b>Grampositiivsed aeroobid</b> Enterokokid, sh <i>Enterococcus faecalis</i> ja <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i> <b>Grampositiivsed anaeroobid:</b> <i>Clostridium difficile</i> <b>Gramnegatiivsed anaeroobid:</b> <i>Bacteroides spp. (paljud Bacteroides fragilis</i> 'e tüved on resistentsed). <b>Muud</b> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

<sup>£</sup>*S. aureus*, mis on metitsilliintundlik, loetakse algselt vähetundlikuks tseftasidiimi suhtes. Kõik metitsilliin-resistentsed *S. aureus*'e tüved on tseftasidiimi suhtes resistentsed.

<sup>££</sup>*S. pneumoniae* puhul, millel on vahepealne tundlikkus või resistentsus penitsilliini suhtes, on oodata vähemalt langenud tundlikkust tseftasidiimi suhtes.

+ Suurt resistentsuse määra on täheldatud ühes või enamas piirkonnas/riigis/regioonis Euroopa Liidu piires.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast 500 mg ja 1 g tseftasidiimi lihasesisest manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon (vastavalt 18 ja 37 mg/l) kiiresti. Viis minutit pärast 500 mg, 1 g või 2 g intravenooset boolussüsti on plasmakontsentratsioon vastavalt 46, 87 ja 170 mg/l. Pärast ühekordse 0,5...2 g annuse manustamist intravenoosel või intramuskulaarsel teel on tseftasidiimi kineetika lineaarne.

### Jaotumine

Tseftasidiimi seonduvus plasmavalkudega on väike (ligikaudu 10%). Tavaliste patogeenide suhtes minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist suuremad kontsentratsioonid saavutatakse luudes, südames, sapis, rögas, vesivedelikus, sünoviaal-, pleura- ja peritoneaalvedelikus. Tseftasidiim läbib kergesti platsentat ja eritub rinnapiima. Intaktse hematoentsefaalbarjääri läbitavus on vähene, mistõttu põletiku puudumisel on ravimi sisaldus tserebrospinaalvedelikus väike. Meningiidi puhul aga on ravimi kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 4...20 mg/l.

### Biotransformatsioon

Tseftasidiim ei metaboliseeru.

### Eritumine

Parenteraalse manustamise järgselt väheneb plasmakontsentratsioon poolväärtusajaga ligikaudu 2 tundi. Tseftasidiim eritub muutumatul kujul uriiniga glomerulaarfiltratsiooni teel; ligikaudu 80...90% annusest eritub uriiniga 24 tunni jooksul. Alla 1% eritub sapiga.

### Patsientide erigrupid

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirega patsientidel väheneb tseftasidiimi eliminatsioon ja annust tuleb vähendada (vt lõik 4.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerged või keskmise raskusega maksafunktsiooni häired ei mõjutanud tseftasidiimi farmakokineetikat isikutel, kellele manustati intravenooselt 2 g iga 8 tunni järel 5 päeva jooksul eeldusel, et puudus neerufunktsiooni langus (vt lõik 4.2).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel täheldatud kliirensi langus oli eeskätt tingitud tseftasidiimi renaalse kliirensi vanusega seotud vähenemisest. Keskmise eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 3,5...4 tundi pärast ravimi ühekordset manustamist või korduvaid 2 g intravenoosseid boolussüste kaks korda päevas 7 päeva jooksul 80-aastastel ja vanematel patsientidel.

#### *Lapsed*

Enneaegsetel ja ajalistel vastündinutel on tseftasidiimi poolväärtusaeg pikenenud 4,5...7,5 tundi pärast 25...30 mg/kg annuste manustamist. Kuid teiseks elukuuks on poolväärtusaeg täiskasvanutega samas vahemikus.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tseftasidiimiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba naatriumkarbonaat

### 6.2 Sobimatus

Tseftasidiimi ei tohi segada lahustega, mille pH on üle 7,5, näiteks naatriumbikarbonaadi süstelahusega. Tseftasidiimi ja aminoglükosiide ei tohi sadestumise ohu tõttu süstelahuses kokku segada. Intravenoosseid kanüüle ja kateetreid tuleb tseftasidiimi ja vankomütsiini manustamise vahepeal loputada füsioloogilise lahusega, et vältida ravimite sadestumist.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### 6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Manustamiskõlblik lahus: Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 12 tunni jooksul temperatuuril 5°C, pärast ravimi lahustamist süstevees, 1% lidokaiini lahuses, 0,9% naatriumkloriidi lahuses, Ringer-laktaadi lahuses ja 10% glükoosilahuses. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal/pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

#### Ceftazidime Fresenius Kabi 500 mg, süstelahuse pulber

Värvitu II tüüpi klaasviaal, mis on suletud I tüüpi kummikorgiga ning kaetud alumiiniumkatte ja plastikust äratõmmatava kattega.

Pakend sisaldab:

1 x 10 ml viaal,

10 x 10 ml viaali.

#### Ceftazidime Fresenius Kabi 1000 mg, süstelahuse pulber

Värvitu II tüüpi klaasviaal, mis on suletud I tüüpi kummikorgiga ning kaetud alumiiniumkatte ja plastikust äratõmmatava kattega.

Pakend sisaldab:

1 x 10 ml viaal,

10 x 10 ml viaali.

### Ceftazidime Fresenius Kabi 2000 mg, süste- või infusioonilahuse pulber

Värvitu II tüüpi klaaspudel, mis on suletud I tüüpi kummikorgiga ning kaetud alumiiniumkatte ja plastikust äratõmmatava kattega.

Pakend sisaldab:

1 x 50 ml pudel,

10 x 50 ml pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

### *Intravenoosne manustamine - süstimine*

Otsese vahelduva intravenoosse manustamise tarbeks tuleb tseftasidiim lahustada süstevees (vt järgnev tabel). Lahus tuleb süstida aeglaselt, kuni 5 minuti jooksul otse veeni või manustada kanüüli abil.

### *Intramuskulaarne manustamine (500 mg ja 1000 mg):*

Tseftasidiim tuleb lahustada süstevees või lidokaiinvesinikkloriidi 10 mg/ml (1%) süstelahuses nii, nagu on märgitud järgnevas tabelis. Enne tseftasidiimi lahustamist lidokaiinilahuses tuleb tutvuda lidokaiini omadustega.

### *Intravenoosne manustamine – infusioon (vt lõik 4.2):*

Intravenoosse infusiooni tarbeks tuleb 2 g infusioonipulbri pudeli sisu lahustada 10 ml süstevees (booluse jaoks) ja 50 ml süstevees (intravenoosse infusiooni jaoks) või mõnes sobivas intravenoosses lahuses. Manustada intravenoosse infusiooni teel 15...30 minuti jooksul. Vahelduvat intravenoosset infusiooni sobivate lahustega saab teostada läbi Y-kujulise kanüüli. Siiski on soovitatav tseftasidiimi sisaldava lahuse infusiooni ajaks teise lahuse infusioon peatada.

Kõikides suurustes tseftasidiimi viaalides on alarõhk. Preparaadi lahustumisel vabaneb süsinikdioksiid ja tekib ülerõhk. Valmislahuses võivad olla väikesed süsinikdioksiidi mullid.

### Lahuse valmistamise juhised

Tabelist leiate lisatava lahusti kogused ja lahuse kontsentratsioonid, mis võib olla kasulik juhul, kui annuseid on vaja manustada osade kaupa.

Viaali/pudeli suurus		Lisatava lahusti kogus (ml)	Ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)
500 mg süstelahuse pulber			
500 mg	Intramuskulaarne	1,5 ml	260
	Intravenoosne boolus	5 ml	90
1 g süstelahuse pulber			
1 g	Intramuskulaarne	3 ml	260
	Intravenoosne boolus	10 ml	90
2 g süste- või infusioonilahuse pulber			
2 g	Intravenoosne boolus	10 ml	170
	Intravenoosne infusioon	50 ml*	40

\* Lisamine peab toimuma kahes etapis

### **Sobivad intravenoossed lahused:**

Kontsentratsioonis 40...260 mg/ml sobib Ceftazidime Fresenius Kabi süstelahuse pulber järgmiste tavapäraste infusioonilahustega:

- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahus (füsioloogiline lahus),
- Ringeri laktaadilahus,
- 10 mg/ml (10%) glükoosilahus.

Intramuskulaarseks manustamiseks võib Ceftazidime Fresenius Kabi süstelahuse pulbri lahustada ka 1 mg/ml (1%) lidokaiinilahuses.

Tseftasidiimi lahustamisel eraldub süsinikdioksiid ning tekib ülerõhk. Kasutamise lihtsustamiseks tuleb lahustamisel järgida järgnevaid soovitusi.

*Ravimi manustamiskõlblikuks muutmise juhised:*

500 mg intramuskulaarse/intravenoosse ja 1 g intramuskulaarse/intravenoosse lahuse valmistamiseks:

Lahuste valmistamine boolussüstiks

1. Torgake süstlanõel läbi viaali korgi ning süstige viaali soovitatav kogus lahustit. Vaakum võib abistada lahusti sisenemist. Eemaldage süstlanõel.
2. Loksutage viaali pulbri lahustamiseks: vabaneb süsinikdioksiid ja selge lahus saadakse ligikaudu 1...2 minutiga.
3. Pöörake viaal tagurpidi. Viige nõel läbi viaali korgi nii, et süstla kolb on lõpuni alla surutud, ning tõmmake kogu lahus süstlasse (viaalis olev rõhk võib seda soodustada). Jälgige, et nõel oleks kogu aeg lahuses. Viaalist eemaldatud lahuses võivad olla väikesed süsinikdioksiidi mullid; see on ohutu.

Need lahused võib manustada otse veeni või kanüüli kaudu, kui patsient saab parenteraalseid lahuseid. Tseftasidiim sobib kokku ülalnimetatud intravenoosete lahustega.

2 g infusioonipudelist lahuse valmistamine

Veeniinfusiooni lahuste valmistamine tavalises pudelis sisalduvast tseftasidiimi süstelahuse pulbrist (minikott või bürett):

1. Torgake süstlanõel läbi pudeli korgi ja süstige pudelisse 10 ml lahustit.
2. Eemaldage nõel ja selge lahuse saamiseks loksutage pudelit.
3. Ärge sisestage gaasieemaldusnõela enne, kui pulber on lahustunud. Torgake gaasieemaldusnõel läbi pudeli korgi, et vähendada siserõhku.
4. Viige saadud lahus üle minikotti või büretti, et kogumahuks saaks vähemalt 50 ml ning manustage 15...30 min kestva veeniinfusiooni teel.

**MÄRKUS:** Süstelahuse steriilsuse säilitamiseks *ei tohi* tekkinud gaasi vabastamiseks viia nõela läbi viaali/pudeli korgi enne pulbri täielikku lahustumist.

Lahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutada võib ainult selgeid lahuseid, mis ei sisalda ühtegi osakest.

Ei sisalda bakteriaalseid endotoksiine.

Lahuse värvus varieerub kahvatukollasest merevaikkollaseni, sõltuvalt kontsentratsioonist, lahustist ja säilitustingimustest. Antud soovitusi järgides ei näita sellised värvivariatsioonid toime vähenemist.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Fresenius Kabi Polska Sp.zo.o.

Al. Jerozolimskie 134

02-305 Warszawa

Poola



## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

500 mg: 610808  
1000 mg: 610608  
2000 mg: 610708

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

## **10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2016