

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ceftazidime MIP 1 g, süste-/infusioonilahuse pulber (IM/IV)
Ceftazidime MIP 2 g, süste-/infusioonilahuse pulber (IV)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ceftazidime MIP 1 g: Üks viaal sisaldab 1 g tseftasidiimi (pentahüdraadina).
Ceftazidime MIP 2 g: Üks viaal sisaldab 2 g tseftasidiimi (pentahüdraadina).

INN. *Ceftazidimum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Ceftazidime MIP 1 g: naatriumkarbonaat, mis vastab ligikaudu 52 mg naatriumile viaali kohta.
Ceftazidime MIP 2 g: naatriumkarbonaat, mis vastab ligikaudu 104 mg naatriumile viaali kohta.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Ceftazidime MIP 1 g: süste-/infusioonilahuse pulber (IM/IV)
Ceftazidime MIP 2 g: süste-/infusioonilahuse pulber (IV)

Valge või kahvatukollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tseftasidiim on näidustatud allpool loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, kaasa arvatud vastsündinutel (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 esnäärme transuretraalne reseksioon (TURP).

Tseftasidiimi valimisel peab arvesse võtma ravimi antibakteriaalset toimespektrit, mis piirdub peamiselt

aeroobsete gramnegatiivsete bakteritega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tabel 1: Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Vahelduv manustamine	
<i>Infektsioon</i>	<i>Manustatav annus</i>
Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral	100...150 mg/kg ööpäevas iga 8 tunni järel, maksimaalselt 9 g ööpäevas ¹
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	
Pidev infusioon	
<i>Infektsioon</i>	<i>Manustatav annus</i>
Febriilne neutropeenia	Küllastusannus 2 g, millele järgneb pidev infusioon 4...6 g iga 24 tunni järel ¹
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	
¹ 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

<i>Imikud ja väikelapsed vanuses > 2 kuu ja lapsed kehakaaluga < 40 kg</i>	<i>Infektsioon</i>	<i>Tavaline annus</i>
Vahelduv manustamine		
	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	
Pidev infusioon		
	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 tüsistunud infektsioonid	
	Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid	
	Dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel	
<i>Vastsündinud ja imikud vanuses ≤ 2 kuu</i>	<i>Infektsioon</i>	<i>Tavaline annus</i>
Vahelduv manustamine		
	Enamik infektsioone	25...60 mg/kg ööpäevas kaheks annuseks jagatuna ¹
¹ 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 kreatiniini kliirensil:

Tabel 3: Ceftazidime MIP'i soovitatavad säilitusannused neerukahjustuse korral – vahelduv manustamine

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Ligikaudne seerumi kreatiniinisaldus $\mu\text{mol/l}$ (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 kreatiniini kliirensit kohandada kehapindala või lihasmassi järgi.

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Kreatiniini kliirens (ml/min)**	Ligikaudne seerumi kreatiniinisaldus* $\mu\text{mol/l}$ (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 juhiväärtused, mis ei pruugi näidata täpselt sama langust kõikidel neerufunktsiooni häirega patsientidel.
 ** Hinnatud kehapindala alusel või mõõdetud.

Soovitav on ohutuse ja efektiivsuse hoolikas kliiniline jälgimine.

Tabel 4: Ceftazidime MIP'i soovitatavad säilitusannused neerukahjustuse korral – pidev infusioon

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Ligikaudne seerumi kreatiniinisaldus $\mu\text{mol/l}$ (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
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Ei ole hinnatud

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

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

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

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

Hemodialüüs

Seerumi poolväärtusaeg hemodialüüsi ajal jääb vahemikku 3...5 tundi.

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

Peritoneaaldialüüs

Tseftasidiimi võib kasutada peritoneaaldialüüsi ja pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral.

Lisaks intravenoossele 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 (kreatiniini kliirens ml/min)	Säilitusannus (mg) vastavalt ultrafiltratsiooni kiirusele (ml/min) 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

¹ Iga 12 tunni järel manustatav säilitusannus.

Tabel 6: Annustamisjuhised pideva veno-venoosse hemodialüüsi korral

Neerufunktsioon (kreatiniini kliirens ml/min)	Säilitusannus (mg) vastavalt dialüüsaadi voolukiirusele ¹ :					
	1,0 liiter/tunnis			2,0 liitrit/tunnis		
	Ultrafiltratsiooni kiirus (liitrit/tunnis)			Ultrafiltratsiooni kiirus (liitrit/tunnis)		
	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

¹ Iga 12 tunni järel manustatav säilitusannus.

Manustamisviis

Ceftazidime MIP'i manustatakse intravenoosse süste või infusiooni teel või sügava lihasesisese süstena. Soovitavad lihasesisese süstimise kohad on suure tuharalihase ülemine välimine neljandik või reie külgmine osa. Ceftazidime MIP'i 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 intravenoosne tee ei ole võimalik või 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 toimeaine, 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

Ülitundlikkus

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.

Toimespekter

Tseftasidiimil on piiratud antibakteriaalse toime spekter. Ravim ei sobi monoteraapiana 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.

Pseudomembranoosne koliit

Peaaegu kõigi antibiootikumide (kaasa arvatud tseftasidiim) 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 ravi lõpetamist tseftasidiimiga ja spetsiifilise ravi kasutamist *Clostridium difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimeid kasutada ei tohi.

Neerufunktsioon

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 ravimi ohutust ja efektiivsust. Kui

neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vähendatud, on mõnikord kirjeldatud neuroloogiliste nähtude teket (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Mittetundlike mikroorganismide vohamine

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.

Koostoimed testide ja analüüsidega

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.

Naatriumisaldus

Tähtis informatsioon Ceftazidime MIP'i koostisaine kohta:

Ceftazidime MIP 1 g sisaldab ligikaudu 52 mg naatriumi viaali kohta, mis on võrdne 2,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ceftazidime MIP 2 g sisaldab ligikaudu 104 mg naatriumi viaali kohta, mis on võrdne 5,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

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).

Ceftazidime MIP'i 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 masinatega

töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on eosinofiilia, trombotsütoos, flebiit või tromboflebiit veenisisesel manustamise puhul, kõhulahtisus, maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine, makulopapulaarne või nõgestõve lööve, valu ja/või põletik lihasesisesel süstimise 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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
<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 ¹ Paresteesia
<u>Vaskulaarsed häired</u>	Flebiit või tromboflebiit intravenoosel manustamisel			
<u>Seedetrakti häired</u>	Kõhulahtisus	Antibiootikumiga seotud kõhulahtisus ja koliit ² (vt lõik 4.4) Kõhuvalu Iiveldus Oksendamise		Halb maitse suus
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	Ühe või enama maksaensüümi aktiivsuse mööduv tõus ³			Ikterus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	Makulopapulaarne või nõgestõve lööve	Sügelus		Toksiline epidermaalnekroolüüs

				Stevensi-Johnsoni sündroom Multiformne erüteem Angioödeem Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ⁴
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>		Vere urea-, uurealämmastiku ja/või seerumi kreatiniinisalduse mööduv tõus	Interstitsiaalne nefriit Äge neerupuudulikkus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	Valu ja/või põletik lihasesisesest süstimisest järgselt	Palavik		
<u>Uuringud</u>	Positiivne Coombsi test ⁵			
<p>¹ Neerukahjustusega patsientidel, kellel ei ole tseftasidiimi annust nõuetekohaselt vähendatud, on kirjeldatud neuroloogilisi nähtusi, nagu treemor, müokloonus, krambid, entsefalopaatia ja kooma.</p> <p>² Kõhulahtisus ja koliit võivad olla seotud <i>Clostridium difficile</i>'ga ja esineda pseumomembranoosse koliidina.</p> <p>³ ALAT (SGPT), ASAT (SOGT), LHD, GGT, alkaalne fosfataas.</p> <p>⁴ Harva on teatud tseftasidiimiga seotud DRESS-sündroomi tekkest.</p> <p>⁵ Positiivne Coombsi test tekib ligikaudu 5%-l patsientidest ja võib mõjutada vere sobitamist.</p>				

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Üleannustamisnähtud 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

Bakteriaalne resistentsus tseftasidiimi suhtes võib olla tingitud ühest või enamast järgnevalt kirjeldatud mehhanismist:

- hüdroolüüs beetalaktamaaside poolt. Tseftasidiimi võivad tõhusalt hüdroolüüsida laiendatud spektriga beetalaktamaasid, kaasa arvatud nende SHV perekond, ja AmpC ensüümid, mis võivad teatud aeroobsetes gramnegatiivsetes bakteriliikides olla indutseeritud või stabiilselt derepresseeritud
- penitsilliini siduvate valkude vähenenud afiinsus tseftasidiimi suhtes
- välismembraani läbilaskmatus, mis piirab tseftasidiimi juurdepääsu penitsilliini siduvatele valkudele gramnegatiivsetes mikroorganismides
- 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 (2020-01-01):

Mikroorganism	Murdepunktid (mg/l)	
	S	R
<i>Enterobacterales</i>	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹	≤ 0,001	> 8
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 1	> 4
FK/FD (liigiga mitteseotud) murdepunktid ²	≤ 4	> 8

S = tundlik, R=resistentne.
¹ Murdepunktid on seoses suureannuselise raviga.
² Murdepunktid kehtivad ööpäevaste 1 g x 3 intravenoosete annuste korral ja suuremate annuste, vähemalt 2 g x 3, korral.

Mikrobioloogiline tundlikkus

Omandatud resistentsuse levimus võib valitud liikide puhul varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalike andmeid resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb pöörduda eksperdi poole, kui resistentsuse kohalik levimus on selline, et tseftasidiimi kasutamine vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

Tavaliselt tundlikud liigid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (muu) <i>Providencia</i> spp.
Liigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^{E+} <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>

<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. (muu) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [†] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{††} <i>Viridans grupi streptokokid</i>
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Algselt resistentsed mikroorganismid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> Enterokokid, sh <i>Enterococcus faecalis</i> ja <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (paljud <i>Bacteroides fragilis</i> 'e tüved on resistentsed).
<u>Muud:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[†] <i>S. aureus</i> , mis on metitsilliintundlik, loetakse algselt vähetundlikuks tseftasidiimi suhtes. Kõik metitsilliin-resistentsed <i>S. aureus</i> 'e tüved on tseftasidiimi suhtes resistentsed. ^{††} <i>S. pneumoniae</i> 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 erirühmad

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 intravenoosselt 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. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 3,5...4 tundi pärast ravimi ühekordset manustamist või korduvaid 2 g intravenoosseid boolussüste kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul 80-aastastel ja vanematel patsientidel.

Lapsed

Enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel on tseftasidiimi poolväärtusaeg pikenenud 4,5...7,5 tundi pärast 25...30 mg/kg annuste manustamist. Kuid 2. 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

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

Tseftasidiim on naatriumbikarbonaadi süstes vähem stabiilne kui teistes infusioonilahustes. Seda ei soovitata kasutada lahustina.

Tseftasidiimi ja aminoglükosiide ei tohi samas infusioonisüsteemis või süstlas segada.

Vankomütsiini lisamisel tseftasidiimi lahusele on teatatud sadestumise esinemisest. Infusioonisüsteeme ja intravenoosseid voolikuid soovitatakse nende kahe ravimi manustamise vahel loputada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Valmislahuse kõlblikkusaeg

Valmislahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 12 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C. Pärast lidokaiiniga manustamiskõlblikuks muutmist kasutada kohe (2 tunni jooksul). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmislahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ceftazidime MIP 1 g: Pulber 15 ml värvitus klaasviaalis (tüüp I), mis on suletud broombutüülkummist korgi (tüüp I) ja sinise alumiiniumist eemaldatava kattega.

Ceftazidime MIP 2 g: Pulber 50 ml värvitus klaasviaalis (tüüp II), mis on suletud broombutüülkummist korgi (tüüp I) ja sinise alumiiniumist eemaldatava kattega.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Preparaadi lahustumisel vabaneb süsinikdioksiid ja tekib positiivne rõhk. Valmislahuses võivad olla väikesed süsinikdioksiidi mullid.

Lahustamisjuhised

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

Viaali suurus	Lisatava lahusti kogus (ml)	Ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)	
1 g süste-/infusioonilahuse pulber			
1 g	Intramuskulaarne	3 ml	260
	Intravenoosne boolus	10 ml	90
	Intravenoosne infusioon	50 ml*	20
2 g süste-/infusioonilahuse pulber			
2 g	Intravenoosne boolus	10 ml	170
	Intravenoosne infusioon	50 ml*	40

* Märkus: Lisamine peab toimuma kahes etapis

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

Sobivad intravenoossed lahused

Lahuse valmistamiseks sobivad järgmised lahustid:

- süstevesi,
- glükoosilahus 50 mg/ml (5%),
- naatriumkloriidilahus 9 mg/ml (0,9%).

Lihasesiseseks manustamiseks võib tseftasidiimi muuta manustamiskõlblikuks 1% lidokaiinvesinikkloriidi süstelahuses.

Lahuste valmistamine boolussüstiks

1. Torgake süstlanõel läbi viaali korgi ning süstige viaali soovitatav kogus lahustit. 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 infusioonisüsteemi voolikusse, kui patsient saab parenteraalseid lahuseid. Tseftasidiim sobib kokku enamike sagedamini kasutatavate intravenoosete vedelikega.

Lahuste valmistamine intravenoosseks infusiooniks

Valmistage lahus, kasutades kokku 50 ml sobivat lahustit, mis lisatakse KAHES etapis nagu järgnevalt kirjeldatud.

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

Märkus: Preparaadi steriilsuse säilitamiseks on tähtis mitte torgata gaasieemaldusnõela läbi viaali korgi enne, kui pulber on lahustunud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Ceftazidime MIP 1 g: 868315
Ceftazidime MIP 2 g: 868415

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.04.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2020