

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fortum, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 1 g tseftasidiimi (tseftasidiimpentahüdraadina) koos naatriumkarbonaadiga (118 mg 1 g tseftasidiimi kohta).

INN. *Ceftazidimum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Üks vial sisaldab 52 mg (2,3 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kollakas steriilne pulber vialis.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tseftasidiim on näidustatud allpool loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, kaasa arvatud vastündinud (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 liigete 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 piirdub 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>	
Infektsioon	Manustatav annus
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 tuisistunud infektsioonid	
Kõhuõõne tuisistunud infektsioonid	
Dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel	
Kuseteede tuisistunud 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	
<i>Pidev infusioon</i>	
Infektsioon	Manustatav annus
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 tuisistunud infektsioonid	
Kõhuõõne tuisistunud 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

Imikud ja väikelapsed vanuses > 2 kuu ja lapsed kehakaaluga < 40 kg	Infektsioon	Tavaline annus
<i>Vahelduv manustamine</i>		
	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	
<i>Pidev infusioon</i>		
	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	
Vastsündinud ja imikud vanuses ≤ 2 kuu	Infektsioon	Tavaline annus
<i>Vahelduv manustamine</i>		
	Enamik infektsioone	25...60 mg/kg ööpäevas kaheks annuseks jagatuna <sup>1</sup>
<sup>1</sup> ≤ 2 kuu vanustel vastsündinutel ja 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 ei ole kindlaks tehtud, kui seda manustatakse pideva infusioonina ≤ 2 kuu vanustele vastsündinutele ja imikutele.

### Eakad patsiendid

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). Soovitatav 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: Tseftasidiimi soovitatavad säilitusannused neerukahjustuse korral – vahelduv manustamine

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

Kreatiniini 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% kaupa või tõsta manustamissagedust.

Lastel tuleb kreatiniini kliirensit kohandada kehapindala või lihasmassi järgi.

*Lapsed kehakaaluga  $< 40$  kg*

Kreatiniini 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 juhiväärtused, 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

Kreatiniini 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 ei ole kindlaks tehtud, kui seda manustatakse pideva infusioonina  $< 40$  kg kaaluvatele neerukahjustusega lastele. Soovitatav 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 hemodialüüsiperioodi tuleb korrata allpool tabelis 5 ja 6 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 või veno-venooset hemodialüüsi saavate patsientide puhul tuleb järgida allpool tabelites 5 ja 6 soovitatud annustamist.

Tabel 5: Annustamisjuhised pideva veno-venoosse hemofiltratsiooni korral

Neerufunktsioon (kreatiniini 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> Iga 12 tunni järel manustatav säilitusannus.

Tabel 6: Annustamisjuhised pideva veno-venoosse hemodialüüsi korral

Neerufunktsioon (kreatiniini kliirens ml/min)	Säilitusannus (mg) vastavalt dialüsaadi voolukiirusele <sup>1</sup> :					
	1,0 liitrit/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

<sup>1</sup>Iga 12 tunni järel manustatav säilitusannus.

#### Manustamisviis

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

Fortum 500 mg ja 250 mg tuleb manustada intravenoosse süstena või sügava lihasesisese süstena. Lihasesisese süste soovitatavad kohad on suure tuharalihase ülemine välimine veerandik või reie küljeosa. Fortum'i lahust võib manustada otse veeni. Standardne soovitatav manustamisviis on vahelduv intravenoosne süste. Lihasesisest manustamist tuleb kaaluda ainult juhul, kui intravenoosne tee ei ole võimalik või on patsiendile vähem sobiv.

Fortum 1 g tuleb manustada intravenoosse süste või infusioonina või sügava lihasesisese süstena. Lihasesisese süste soovitatavad kohad on suure tuharalihase ülemine välimine veerandik või reie küljeosa. Fortum'i lahuseid võib manustada otse veeni või infusioonisüsteemi, kui patsient saab parenteraalseid vedelikke. Standardne soovitatav manustamisviis on vahelduv intravenoosne süste või pidev infusioon. Lihasesisest manustamist tuleb kaaluda ainult juhul, kui intravenoosne tee ei ole võimalik või on patsiendile vähem sobiv.

Fortum 2 g and 3 g tuleb manustada intravenoosse süste või infusioonina. Fortum'i lahuseid võib manustada otse veeni või infusioonisüsteemi, kui patsient saab parenteraalseid vedelikke. Standardne soovitatav manustamisviis on vahelduv intravenoosne süste või pidev infusioon.

#### **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**

##### Ülitundlikkus

Nagu kõikide beetalaktaamantibiootikumide puhul, on kirjeldatud raskeid 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 monoterapiiana 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 bakteeremiaga patsientide ravi või 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 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.

### 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.

### Naatriumisisaldus

Tähtis informatsioon Fortum'i koostisaine kohta:

Fortum 1 g sisaldab 52 mg (2,3 mmol) naatriumi viaali kohta.

Sellelega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisisaldusega 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 kavatakse 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 peeringlus), 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 tõus, 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 ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Tadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<u>Organsüsteemi klass</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Väga harv</u>	<u>Tadmata</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 mööduv tõus <sup>3</sup>			Ikterus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	Makulopapulaarne või nõgestõve lööve	Sügelus		Toksiline epidermaalnekrolüüs Stevensi-Johnsoni sündroom Multiformne erüteem Angioödeem Ravimreaktsioon eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) <sup>4</sup>
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>		Vere urea-, uurealämmastiku ja/või seerumi kreatiniinisalduse mööduv tõus	Interstitsiaalne nefriit Äge neeru- puudulikkus	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	Valu ja/või põletik lihasesisese süstimise järgselt	Palavik		
<u>Uuringud</u>	Positiivne Coombsi test <sup>5</sup>			

<sup>1</sup> Neerukahjustusega patsientidel, kellel ei ole tseftasidiimi annust nõuetekohaselt vähendatud, on kirjeldatud neuroloogilisi nähtusid, nagu treemor, müokloonus, krampid, entsefalopaatia ja kooma.

<sup>2</sup> Kõhulahtisus ja koliit võivad olla seotud *Clostridium difficile* ga ja esineda pseumomembranoosse koliidina.

<sup>3</sup> ALAT (SGPT), ASAT (SOGT), LHD, GGT, alkaalne fosfataas.

<sup>4</sup> Harvade teadete põhjal on tseftasidiimiga seostatud DRESS-sündroomi teket.

<sup>5</sup> Positiivne Coombsi test tekib ligikaudu 5%-l patsientidest ja võib mõjutada vere sobitamist.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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.

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). 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:

- hüdrolüüs beetalaktamaaside poolt. Tseftasidiimi võivad tõhusalt hüdrolüüsida teatud laia toimespektriga beetalaktamaasid, kaasa arvatud nende SHV perekond ja AmpC ensüümid, mis võivad teatud aeroobsetes gramnegatiivsetes bakteriliikides olla indutseeritud või stabiilselt derepresseeritud
- tseftasidiimi vähenenud afiinsus penitsilliini siduvate valkude suhtes
- välismembraani läbilaskmatus, mis takistab tseftasidiimi juurdepääsu penitsilliini siduvatele valkudele gramnegatiivsetes mikroorganismides
- bakteriaalsed ravimi väljavoolupumbad.

### Murdepunktid

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

Mikroorganism	Murdepunktid (mg/l)		
	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2...4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 <sup>1</sup>	-	> 8
<i>Liigiga mitteseotud murdepunktid</i> <sup>2</sup>	≤ 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 levimus võib valitud liikide puhul varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalikke andmeid resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb pöörduda eksperdi poole, kui resistentsuse kohalik levimus on selline, et tseftasidiimi kasulikkus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

<u>Tavaliselt tundlikud liigid</u>
<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.
<u>Liigid, mille puhul võib esineda omandatud resistentsus</u>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <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> <sup>‡</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>‡‡</sup> <i>Viridans</i> grupi streptokokid
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Algselt resistentsed mikroorganismid</u>
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Enterococcus</i> spp, 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.

<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 plasmakontsentratsioonid 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 sapis.

## Patsientide erigrupid

### *Neerukahjustus*

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

### *Maksakahjustus*

Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häired ei mõjutanud tseftasidiimi farmakokineetikat isikutel, kellele manustati intravenoosselt 2 g iga 8 tunni järel 5 päeva jooksul eeldusel, et neerufunktsioon oli kahjustamata (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 i.v. boolussüste kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul 80-aastastel või vanematel patsientidel.

### *Lapsed*

Inneaegsetel 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**

Naatriumkarbonaat (veevaba, steriilne).

### **6.2 Sobimatus**

Naatriumvesinikkarbonaadi lahuses on tseftasidiim vähem stabiilne kui teistes infusioonilahustes. Seda ei ole soovitatav kasutada lahustina. Tseftasidiimi ei tohi infusioonisüsteemis ega süstlas kokku segada aminoglükosiididega. Vankomütsiini lisamisel tseftasidiimi lahusele võib tekkida sade, sellepärast on vaja tseftasidiimi ja vankomütsiini manustamise vahel infusioonisüsteem läbi loputada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

#### Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Ravimi kasutamisaegne füüsikalisk-keemiline stabiilsus on tõestatud 6 päeva jooksul temperatuuril 4°C ja 9 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2°C ... 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### Pärast lahjendamist:

Ravimi kasutamisaegne füüsikalise-keemiline stabiilsus on tõestatud 6 päeva jooksul temperatuuril 4°C ja 9 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2°C... 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Fortum 1 g süste-/infusioonilahuse pulber on läbipaistvas III tüüpi klaasist 17 ml, 26 ml, 60 ml või 77 ml viaalis, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja kaetud alumiiniumist kattega.

Pakendis on 1, 5, 10, 50 või 100 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Fortum'i viaalis on alarõhk. Preparaadi lahustumisel vabaneb süsinikdioksiid ja tekib ülerõhk.

Valmislahuses võivad olla väikesed süsinikdioksiidi mullid.

### Lahustamisjuhised

Tabelitest 7 ja 8 leiate lisatava lahusti kogused ja lahuse kontsentratsioonid, mis võib olla kasulik juhul, kui annuseid on vaja manustada osade kaupa.

Tabel 7. Süstelahuse pulber

Tugevus		Lisatava lahusti kogus (ml)	Ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)
1 g	Intramuskulaarne	3 ml	260
	Intravenoosne boolus	10 ml	90

Märkus:

- Tseftasidiimi lahuse saadav kogus pärast lahusti lisamist suureneb ravimpreparaadi asendusteguri tõttu, mille tulemusena saavutatakse ülal tabelis toodud kontsentratsioonid (mg/ml).

Tabel 8. Infusioonilahuse pulber

Tugevus		Lisatava lahusti kogus (ml)	Ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)
1 g	Intravenoosne infusioon	50 ml*	20

\* Märkus: Lisamine peab toimuma kahes etapis

Märkus:

- Tseftasidiimi lahuse saadav kogus pärast lahusti lisamist suureneb ravimpreparaadi asendusteguri tõttu, mille tulemusena saavutatakse ülal tabelis toodud kontsentratsioonid (mg/ml).

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

Tseftasidiim kontsentratsioonis 1...40 mg/ml sobib kokku järgmiste lahustega:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- M/6 naatriumlaktaadi süstelahus
- naatriumlaktaadi süstelahus (Hartmanni lahus)
- 5% glükoosi süstelahus
- 0,225% naatriumkloriidi ja 5% glükoosi süstelahus
- 0,45% naatriumkloriidi ja 5% glükoosi süstelahus
- 0,9% naatriumkloriidi ja 5% glükoosi süstelahus
- 0,18% naatriumkloriidi ja 4% glükoosi süstelahus
- 10% glükoosi süstelahus
- 10% dekstraan 40 süstelahus 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses
- 10% dekstraan 40 süstelahus 5% glükoosilahuses
- 6% dekstraan 70 süstelahus 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses
- 6% dekstraan 70 süstelahus 5% glükoosilahuses.

Tseftasidiim kontsentratsioonis 0,05...0,25 mg/ml sobib kokku intraperitoneaaldialüüsi lahusega (laktaadi lahus).

Lihasesiseseks manustamiseks võib tabelis 7 toodud kontsentratsioonides tseftasidiimi lahustada 0,5% või 1% lidokaiinvesinikkloriidi süstelahuses.

#### Lahuse 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 vial 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. Vialist 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 ülalloeletud intravenoosete vedelikega.

#### Veenisese infusioonilahuse valmistamine (minikott või bürett):

Valmistage lahus, kasutades kokku 50 ml (1 g vialide puhul) sobivat lahustit (loeletud ülal), mis lisatakse KAHES etapis nagu järgnevalt kirjeldatud:

1. Torgake süstlanõel läbi viaali korgi ja süstige 10 ml lahustit viaali.
2. Eemaldage süstlanõel ja selge lahuse saamiseks loksutage viaali.
3. Ärge sisestage gaasieemaldusnõela enne, kui pulber on lahustunud. Torgake gaasieemaldusnõel läbi viaali korgi, et vähendada vialis siserõhku.
4. Süstige saadud lahus minikotti või büretti, et lahuse kogumahuks saaks vähemalt 50 ml ning manustage see 15...30 min jooksul veenisese infusiooni teel.

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

Järelejäänud antibiootikumi lahus tuleb minema visata.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

214898

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.1993  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.04.2017

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2018