

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glazidim 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Glazidim 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Glazidim 500 mg

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg keftatsidiimia (pentahydraattina) ja natriumkarbonaattia (118 mg yhtä keftatsidiimigrammaa kohden).

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 26 mg (1,15 mmol) natriumia.

#### Glazidim 1 g

Yksi injektiopullo sisältää 1g keftatsidiimia (pentahydraattina) ja natriumkarbonaattia (118 mg yhtä keftatsidiimigrammaa kohden)

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 52 mg (2,3 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

#### 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai kermanvärinen steriili jauhe injektiopullossa.

#### 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai kermanvärinen steriili jauhe injektiopullossa.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Glazidim on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille.

- Sairaalakeuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
- Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Ulkokorvan nekroottinen tulehdus
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot
- Luu- ja nivelinfektiot

- Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) liittyvä peritoniitti.

Potilaiden hoitoon, joilla on bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän mihin tahansa yllä mainittuun infektiin.

Keftatsidiimia voidaan käyttää neutropeenisten potilaiden kuumeen hoidossa, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota.

Keftatsidiimia voidaan käyttää virtsatieinfektioiden perioperatiiviseen ehkäisyyn eturauhasen höyläysleikkausten (transurethral resection of the prostate, TURP) yhteydessä.

Keftatsidiimia valittaessa on otettava huomioon sen antibakteerinen kirjo, joka rajoittuu pääasiassa aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ellei keftatsidiimin vaikutuksen kirjo kata kaikkia mahdollisia aiheuttajabakteereja, sitä tulee käyttää yhdessä muiden antibakteeristen lääkeaineiden kanssa.

Antibakteeristen lääkeaineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Taulukko 1: Aikuiset ja  $\geq 40$  kg painavat lapset

<i>Jaksoittainen anto</i>	
Infektio	Annos
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	100–150 mg/kg/vrk 8 tunnin välein, enintään 9 g/vrk <sup>1</sup>
Kuumeinen neutropenia	2 g 8 tunnin välein
Sairaalakeuhkokuume	
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
Bakteremia*	
Luu- ja nivelinfektiot	1–2 g 8 tunnin välein
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	1–2 g 8 tai 12 tunnin välein
Virtsatieinfektioiden perioperatiivinen ehkäisy eturauhasen höyläysleikkauksen (transurethral resection of the prostate, TURP) yhteydessä	1 g anestesian induktion yhteydessä, ja toinen annos katetrin poiston yhteydessä
Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	1–2 g 8 tunnin välein
Ulkokorvan nekroottinen tulehdus	
<i>Jatkuva infuusio</i>	
Infektio	Annos
Kuumeinen neutropenia	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 4–6 g jatkuvana infusiona 24 tunnin välein <sup>1</sup>
Sairaalakeuhkokuume	
Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
Bakteremia*	
Luu- ja nivelinfektiot	

Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
<sup>1</sup> Aikuisille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, on annettu 9 g:n vuorokausiannoksia ilman haittavaikutuksia.	
* Kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin kohdassa 4.1 lueteltuun infektiin.	

Taulukko 2: Lapset < 40 kg

> 2 kk:n ikäiset imeväiset ja pikkulapset ja < 40 kg painavat lapset	Infektio	Tavanomainen annos
<i>Jaksoittainen anto</i>		
	Komplisoituneet virtsatieinfektiot	100–150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	
	Ulkokorvan nekroottinen tulehdus	
	Neutropeeniset lapset	150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
	Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
	Bakteremia*	
	Luu- ja nivelinfektiot	100–150 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen, enintään 6 g/vrk
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
	Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti		
<i>Jatkuva infuusio</i>		
	Kuumeinen neutropenia	60–100 mg/kg kyllästysannoksena ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 100–200 mg/kg/vrk, enintään 6 g/vrk
	Sairaalakeuhkokuume	
	Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot	
	Bakteeriperäinen aivokalvontulehdus	
	Bakteremia*	
	Luu- ja nivelinfektiot	
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	
	Komplisoituneet vatsaontelonsisäiset infektiot	
	Jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti	
≤ 2 kk:n ikäiset vastasyntyneet ja imeväiset	Infektio	Tavanomainen annos
<i>Jaksoittainen anto</i>		
	Useimmat infektiot	25–60 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen <sup>1</sup>
<sup>1</sup> ≤ 2 kk:n ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväisillä keftatsidiimin puoliintumisaika seerumissa voi olla		

3-4-kertainen aikuisiin verrattuna.

\* Kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin kohdassa 4.1 lueteltuun infektiin.

#### Pediatriset potilaat

Glazidimin turvallisuutta ja tehoa annettaessa jatkuvana infuusiona vastasyntyneille tai  $\leq 2$  kuukauden ikäisille imeväisille ei ole varmistettu.

#### Iäkkäät potilaat

Keftatsidiimin puhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla, ja siksi yli 80-vuotiaiden potilaiden vuorokausiannos ei saisi normaalisti olla suurempi kuin 3 g.

#### Maksan vajaatoiminta

Saatavilla olevan tiedon perusteella annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tutkimustuloksia ei ole potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 5.2). Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Keftatsidiimi erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Siksi annosta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4).

Aluksi annetaan 1 g:n kyllästysannos. Ylläpitoannokset riippuvat kreatiniinipuhdistumasta:

#### Taulukko 3: Glazidimin suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jaksoittainen infuusio

*Aikuiset ja  $\geq 40$  kg painavat lapset*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Glazidimin suositeltu kerta-annos (g)	Annosväli (tuntia)
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

Vaikeissa infektioiden kerta-annosta suurennetaan 50 % tai annosväliä lyhennetään.

Lapsilla kreatiniinipuhdistuma on suhteutettava ihon pinta-alaan tai rasvattomaan kudossmassaan (lean body mass).

*Lapset < 40 kg*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)**	Seerumin kreatiniini noin* $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Suosittelu yksittäinen annos mg/kg	Annosväli (tuntia)
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

\* Seerumin kreatiniiniarvot ovat ohjearvoja, joihin ei välttämättä liity täsmälleen samanasteista munuaistoiminnan heikkenemistä kaikilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.  
\*\* Arvioitu ihon pinta-alan perusteella tai mitattu.

Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

Taulukko 4. Glazidimin suositellut ylläpitoannokset munuaisten vajaatoiminnassa – jatkuva infuusio

*Aikuiset ja  $\geq 40$  kg painavat lapset*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini noin $\mu\text{mol/l}$ (mg/100 ml)	Annosväli (tuntia)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 1–3 g 24 tunnin välein
30–16	200–350 (2,3–4,0)	2 g kyllästysannoksena ja sen jälkeen 1 g 24 tunnin välein
$\leq 15$	>350 (>4,0)	Ei arvioitu

Annos tulee valita huolella. Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

*Lapset < 40 kg*

Glazidimin turvallisuutta ja tehoa annettaessa jatkuvana infuusiona munuaisten vajaatoimintaa sairastaville, < 40 kg painaville lapsille ei ole varmistettu. Tarkkaa kliinistä turvallisuus- ja tehoseurantaa suositellaan.

Jos Glazidimia annetaan jatkuvana infuusiona lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on kreatiniinipuhdistuma suhteutettava ihon pinta-alaan tai rasvattomaan kudossmassaan.

Hemodialyysi

Hemodialyysin aikana puoliintumisaika seerumissa on 3–5 tuntia.

Taulukoiden 5 & 6 mukainen suositeltu keftatsidiimin ylläpitoannos toistetaan jokaisen hemodialyysijakson jälkeen.

## Peritoneaalidialyysi

Keftatsidiimia voidaan käyttää peritoneaalidialyysin ja jatkuvan peritoneaalidialyysin (CAPD) yhteydessä.

Keftatsidiimi voidaan antaa joko laskimoon tai dialyysineesteeseen (yleensä 125–250 mg 2 litraan dialyysineestettä).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat teho-osastolla jatkuvaa hemodialyysihoitoa (continuous arteriovenous hemodialysis, CAVHD) tai jatkuvaa high-flux-hemofiltratiohoitoa: 1 g/vrk joko kerta-annoksena tai jaettuina annoksina. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.

Venovenosista hemofiltratiota ja venovenosista hemodialyysiä käytettäessä noudatetaan taulukoiden 5 & 6 annossuosituksia.

Taulukko 5: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemofiltration yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistoiminta (kreatiniini-puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun ultrafiltraationopeus (ml/min) on: <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> Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

Taulukko 6: Annossuositukset jatkuvan venovenosisen hemodialyysin yhteydessä

Jäljellä oleva munuaistoiminta (kreatiniini-puhdistuma ml/min)	Ylläpitoannos (mg), kun dialyysin virtausnopeus on: <sup>1</sup>					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Ultrafiltraationopeus (l/h)			Ultrafiltraationopeus (l/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	1 000
15	500	750	750	750	750	1 000
20	750	750	1 000	750	750	1 000

<sup>1</sup> Ylläpitoannos annetaan 12 tunnin välein.

## Antotapa

Annos riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyudesta, sijainnista ja tyypistä sekä potilaan iästä ja munuaistoiminnasta.

Glazidim 500 mg annetaan injektiona laskimoon tai injektiona syvälle lihakseen. Lihakseen annettaessa suositeltavia pistokohtia ovat ison pakaralihaksen ulompi yläneljännes tai reiden ulkosivu. Glazidim-liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon. Tavallisesti Glazidim suositellaan annettavaksi

jaksoittaisena injektiona laskimoon. Lihakseen antamista pitäisi harkita vain silloin, kun suonensisäinen antoreitti ei ole mahdollinen tai se ei sovellu potilaalle.

Glazidim 1g annetaan injektiona laskimoon tai injektiona syväälle lihakseen. Lihakseen annettaessa suositeltavia pistokohtia ovat ison pakaralihaksen ulompi yläneljännes tai reiden ulkosivu. Glazidim-liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti. Tavallisesti Glazidim suositellaan annettavaksi jaksoittaisena injektiona laskimoon. Lihakseen antamista pitäisi harkita vain silloin, kun suonensisäinen antoreitti ei ole mahdollinen tai se ei sovellu potilaalle.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys keftatsidiimille, jollekin muulle kefalosporiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muuntyyppisille beetalaktaamiantibioteille (penisillineille, monobaktaameille ja karbapeneemeille).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yliherkkyys

Vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu, kuten muidenkin beetalaktaamiantibiottien käytön yhteydessä. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa keftatsidiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja asianmukaiset hätätoimenpiteet on aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on tarkistettava, onko potilaalla ollut aikaisemmin keftatsidiimin, muiden kefalosporiinien tai jonkin muuntyyppisen beetalaktaamiantibiootin aiheuttamia vaikeita yliherkkyysreaktioita. Keftatsidiimin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt lievempää yliherkkyttä muille beetalaktaamiantibioteille.

#### Kirjoisuus

Keftatsidiimin antibakteerinen kirjo on rajallinen. Se soveltuu käytettäväksi ainoana lääkkeenä infektioiden hoidossa vain, jos taudinaiheuttaja on dokumentoidusti tunnistettu ja sen tiedetään olevan herkkä keftatsidiimille tai jos epäillään erittäin vahvasti, että todennäköinen (-set) taudinaiheuttaja (-t) on herkkä keftatsidiimille. Tämä pätee erityisesti tapauksiin, joissa harkitaan potilaiden hoitoa, joilla on bakteremia ja kun hoidetaan bakteeriperäistä aivokalvotulehdusta, iho- ja pehmykskudosinfektioita ja nivelinfektioita. Lisäksi keftatsidiimi on herkkä useiden laajakirjoisten beetalaktamaasien (ESBL) hydrolyysille. Siksi beetalaktamaasia tuottavien organismien yleisyys on otettava huomioon, kun valitaan keftatsidiimi lääkkeeksi.

#### Pseudomembranoottinen koliitti

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös keftatsidiimin, yhteydessä on raportoitu bakteerilääkitykseen liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia keftatsidiimihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Keftatsidiimihoidon lopettamista ja *Clostridium difficile* -infektion spesifisen hoidon aloittamista on harkittava. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa antaa.

#### Munuaisten toiminta

Suurten kefalosporiiniannosten ja munuaistoksisten lääkkeiden, kuten aminoglykosidien tai voimakkaiden diureettien (esim. furosemidin) samanaikainen käyttö voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan.

Keftatsidiimi poistuu munuaisten kautta, joten annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan. Turvallisuutta ja tehoa on tarkasti seurattava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden annosta ei ole pienennetty

asianmukaisesti, on joissakin tapauksissa raportoitu neurologisia seurausvaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Resistenttien mikrobien lisääntyminen

Pitkään jatkuva hoito saattaa johtaa resistenttien mikrobien (esim. enterokokkien, sienten) lisääntymiseen, mikä voi vaatia hoidon keskeyttämistä tai muita asianmukaisia toimenpiteitä. Potilaan tilan toistuva arviointi on välttämätöntä.

#### Interaktiot kokeiden ja määritysten kanssa

Keftatsidiimi ei vaikuta entsyymipohjaisiin virtsan glukoosimäärityksiin, mutta lievä vaikutus (väärä positiivinen tulos) on mahdollinen kuparireagensseja (Benedictin tai Fehlingin reagenssit, Clinitest) käytettäessä.

Keftatsidiimi ei vaikuta alkalisella pikraattimenetelmällä tehdyn kreatiniinimäärityksen tuloksiin.

Noin 5 prosentille keftatsidiimia saavista potilaista kehittyy positiivinen Coombsin koe, mikä voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin.

#### Natriumpitoisuus

Tärkeää tietoa yhdestä Glazidimin sisältämästä aineesta:

#### 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Glazidim 500 mg sisältää 26 mg (1,15 mmol) natriumia injektiopulloa kohti.

#### 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

Glazidim 1 g sisältää 52 mg (2,3 mmol) natriumia injektiopulloa kohti.

Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähänatriumista ruokavaliota.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain probenesidin ja furosemidin kanssa.

Suurten annosten käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten lääkkeiden kanssa voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan (ks. kohta 4.4).

Kloramfenikolilla on antagonistinen vaikutus *in vitro* keftatsidiimin ja muiden kefalosporiinin kanssa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta mahdollinen antagonismi on otettava huomioon, jos keftatsidiimin ja kloramfenikolin yhteiskäyttöä harkitaan.

### **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Keftatsidiimin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain vähän tutkimustietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Glazidimia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

#### Imetys

Pieniä määriä keftatsidiimia erittyy äidinmaitoon, mutta hoitoannoksia käytettäessä keftatsidiimilla ei odoteta olevan vaikutuksia äidinmaitoa saavaan lapseen. Keftatsidiimia voidaan käyttää imetyksen aikana.

## Fertiliteetti

Tietoa ei ole saatavilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajokykyä ja koneiden käyttökykyä heikentäviä haittavaikutuksia (esim. huimausta) saattaa kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmät haittavaikutukset ovat eosinofilia, trombosytoosi, laskimotulehdus tai tromboflebiitti laskimoon annettaessa, ripuli, ohimenevä maksaentsyymien kohoaminen, makulopapulaarinen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma, kipu ja/tai tulehdus lihakseen annetun injektion jälkeen ja positiivinen Coombsin koe.

Yleisten ja melko harvinaisten haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu valmistajan toimeksiannosta tehdyistä ja muista kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Kaikkien muiden haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Infektiot</u>		Kandidiaasi (myös vaginiitti ja sammias)		
<u>Veri ja imukudos</u>	Eosinofilia Trombocytoosi	Neutropenia Leukopenia Trombocytope- nia		Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia Lymfocytoosi
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Anafylaksia (myös bronkospasmi ja/tai hypotensio) (ks. kohta 4.4)
<u>Hermosto</u>		Päänsärky Huimaus		Neurologiset seurausvaikutukset <sup>1</sup> Parestesia
<u>Verisuonisto</u>	Laskimotulehdus tai tromboflebiitti laskimoon annettaessa			
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Ripuli	Antibioottiripuli ja koliitti <sup>2</sup> (ks. kohta 4.4) Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu		Paha maku suussa
<u>Maksa ja sappi</u>	Ohimenevä yhden tai useamman maksaentsyymi-arvon kohoaminen <sup>3</sup>			Keltaisuus
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	Makulopapulaarinen tai nokkosihottuman kaltainen ihottuma	Kutina		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Angioedeema Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) <sup>4</sup>

<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		Ohimeneviä kohonneita veren urea- ja ureatyyppi- ja/tai seerumin kreatiniiniarvoja	Interstitiaalinfriitti Akuutti munuaisten vajaatoiminta	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kipu ja/tai tulehdus lihakseen annetun injektion jälkeen	Kuume		
<u>Tutkimukset</u>	Positiivinen Coombsin koe <sup>5</sup>			

<sup>1</sup> Neurologisia seurausvaikutuksia, kuten vapinaa, myokloniaa, kouristuskohtauksia, enkefalopatiaa ja kooma, on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden Glazidim-annosta ei ole pienennetty asianmukaisesti.

<sup>2</sup> Ripulin ja koliitin taustalla voi olla *Clostridium difficile* -infektio ja pseudomembranoottinen koliitti.

<sup>3</sup> ALAT, ASAT, LDH, GGT, alkalinen fosfataasi.

<sup>4</sup> Yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), joka on liitetty keftatsidiimiin, on raportoitu harvoin.

<sup>5</sup> Positiivinen Coombsin koe kehittyy noin 5 prosentille potilaista, ja se voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tulokseen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta – tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle :

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa neurologisia seurausvaikutuksia, joita voivat olla enkefalopatia, kouristuskohtaukset ja kooma.

Yliannostusoireita voi ilmaantua, ellei munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta pienennetä asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin keftatsidiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet. Kolmannen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DD02.

#### Vaikutusmekanismi

Keftatsidiimi estää bakteerisolun seinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP). Soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesin estyminen johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

### Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

Kefalosporiineilla tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä, jonka vapaa kefatsiimipitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (% T>MIC).

### Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi keftatsidiimille voi johtua yhdestä tai useammasta mekaniismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi. Keftatsidiimia voivat hydrolysoida tehokkaasti laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL), myös SHV-sukuiset ESBL:t, ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa.
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti keftatsidiimiin.
- gramnegatiivisten mikrobien soluseinämän läpäisemättömyys, joka heikentää keftatsidiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin.
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

### Herkkyysrajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat:

Mikrobi	Herkkyysrajat (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>Lajista riippumattomat herkkyysrajat</i> <sup>2</sup>	≤ 4	8	> 8

S = herkkä, I = kohtalaisen herkkä, R = resistentti.

<sup>1</sup> Herkkyysrajat liittyvät suurten annosten käyttöön (2 g x 3)

<sup>2</sup> Lajista riippumattomat herkkyysrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettis-farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ne ovat riippumattomia MIC-herkkyysrajoista tietyillä lajeilla. Lajista riippumattomia herkkyysrajoja tulee käyttää vain lajeilla, joita ei ole mainittu taulukossa tai lisähuomautuksissa.

### Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankinnaisen resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että keftatsidiimin hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

<u>Yleisesti herkät lajit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</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> -lajit (muut) <i>Providencia</i> -lajit
<u>Lajit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</u>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</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> -lajit (muut) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -lajit <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup> <i>Viridans</i> -ryhmän <i>streptococcus</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit
<u>Luontaisesti resistentit mikrobit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus</i> -lajit, myös <i>Enterococcus faecalis</i> ja <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> -lajit
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides</i> -lajit (monet <i>Bacteroides fragilis</i> -kannat ovat resistenttejä).
<u>Muut:</u> <i>Chlamydia</i> -lajit <i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit
<sup>£</sup> Metisilliinille herkillä <i>S. aureus</i> -kannoilla katsotaan olevan luontaisesti alhainen herkkyys keftatsidiimille. Kaikki metisilliinille resistentit <i>S. aureus</i> -kannat ovat resistenttejä keftatsidiimille. <sup>££</sup> <i>S. pneumoniae</i> -kannoilla, joilla on alentunut herkkyys tai jotka ovat resistenttejä penisilliinille, voidaan odottaa olevan vähintään alentunut herkkyys keftatsidiimille. + Yhdellä tai useammalla alueella/maassa EU:ssa on havaittu runsaasti resistenssitapauksia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeasti, kun keftatsidiimi annetaan injektiona lihakseen, ja se on 500 mg:n annoksen jälkeen 18 mg/l ja 1 g:n annoksen jälkeen 37 mg/l. Kun keftatsidiimi annettiin bolusinjektiona laskimoon, pitoisuus plasmassa oli viiden minuutin kuluttua annoksesta 500 mg:n

annoksen jälkeen 46 mg/l, 1 g:n annoksen jälkeen 87 mg/l ja 2 g:n annoksen jälkeen 170 mg/l. Keftatsidiimin kinetiikka on lineaarinen suonen- tai lihaksensisäisen 0,5–2 g:n kerta-annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

Keftatsidiimin sitoutuminen seerumin proteiineihin on vähäistä (noin 10 %). Yleisten patogeenien MIC-arvon ylittävät pitoisuudet voidaan saavuttaa useissa kohteissa, kuten luussa, sydämessä, sapessa, ysköksissä, silmän kammionesteessä sekä nivel-, pleura- ja peritoneaalinsteessä. Keftatsidiimi kulkeutuu helposti istukan läpi ja erittyy äidinmaitoon. Se läpäisee vahingoittumattoman veri-aivoesteen huonosti, ja aivo-selkäydinnesteen keftatsidiimipitoisuus jää pieneksi, ellei tulehdusta esiinny. Kun aivokalvot ovat tulehtuneet, pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat kuitenkin 4–20 mg/l.

### Metabolia

Keftatsidiimi ei metaboloidu.

### Eliminoituminen

Parenteraalisen annon jälkeen puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Keftatsidiimi erittyy muuttumattomana virtsaan glomerulusfiltraation kautta, ja vuorokauden kuluessa virtsaan on erittynyt noin 80–90 % annoksesta. Alle 1 % annoksesta erittyy sappeen.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Keftatsidiimin eliminoituminen vähenee munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, ja annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan lievä tai kohtalainen vajaatoiminta ei vaikuttanut keftatsidiimin farmakokinetikkaan, kun potilaille annettiin 2 g:n annoksia laskimoon 8 tunnin välein 5 vuorokauden ajan, kun munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt (ks. kohta 4.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla havaittu pienentynyt puhdistuma johtui pääasiassa ikään liittyvästä keftatsidiimin munuaispuhdistuman heikkenemisestä. Eliminoitumisen puoliintumisajan keskiarvo oli 3,5–4 tuntia, kun yli 80-vuotiaille iäkkäille potilaille annettiin 2 g bolusinjektiona laskimoon joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

#### *Pediatriset potilaat*

Ennenaikaisilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä keftatsidiimin puoliintumisaika on 4,5–7,5 tuntia normaalia pitempi annostuksen ollessa 25–30 mg/kg. Kahden kuukauden iässä puoliintumisaika on kuitenkin jo samalla tasolla kuin aikuisilla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Keftatsidiimilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti (vedetön, steriili).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Glazidim ei ole natriumbikarbonaattiliuksissa yhtä stabiili kuin muissa intravenoosinesteissä, joten sitä ei suositella liuottimeksi. Glazidimia ja aminoglykosideja ei pidä sekoittaa samassa siirtolaitteessa tai ruiskussa. Vankomysiini saattaa sakkauttaa keftatsidiimiliuksen. Tämän vuoksi on viisasta huuhdella siirtolaitteet ja letkustot näiden lääkeaineiden antamisen välissä.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

#### Liuottamisen jälkeen:

Liuksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 6 päivän ajan 4 °C lämpötilassa ja 9 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisen puhtauden varmistamiseksi liuos on käytettävä välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla. Nämä eivät normaalisti ylitä 24 tuntia +2–8 °C:ssa, ellei liuottamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### Laimentamisen jälkeen:

Liuksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 6 päivän ajan 4 °C lämpötilassa ja 9 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisen puhtauden varmistamiseksi liuotettu ja laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, ovat sen säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla. Nämä eivät normaalisti ylitä 24 tuntia +2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet liuottamisen jälkeen katso kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

#### 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Glazidim 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on pakattu kirkkaisiin 17 ml:an Ph. Eur. tyyppin III lasia oleviin injektiopulloihin, joissa on bromobutyylimisuljin ja alumiininen sinetti.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

#### 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

Glazidim 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten on pakattu kirkkaisiin 17 ml:an tai 26 ml:an Ph. Eur. tyyppin III lasia oleviin injektiopulloihin, joissa on bromobutyylimisuljin ja alumiininen sinetti.

Pakkauskoot: 1, 5, 10, 50 tai 100 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kaikki Glazidim-injektiopullot ovat toimitettaessa alipaineisia. Kuiva-aineen luuetissa vapautuu hiilidioksidia, ja pulloon muodostuu ylipaine. Valmiissa liuoksessa olevilla pienillä hiilidioksidiporeilla ei ole merkitystä.

### Valmisteen sekoittaminen käyttövalmiiksi

Ks. taulukosta 7 lisättävät liuotinmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan osa-annoksia.

Taulukko 7: Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Injektiopullon koko	Lisättävä liuotinmäärä (ml)	Keskimääräinen pitoisuus (mg/ml)
500 mg		
Lihakseen	1,5 ml	260
Boluksena laskimoon	5 ml	90
1 g		
Lihakseen	3 ml	260
Boluksena laskimoon	10 ml	90

Huom:

Keftatsidiimiliuoksen lopputilavuus kasvaa lääkevalmisteen syrjäyttämästä nestemäärästä johtuen, jolloin saadaan edellä olevassa taulukossa listatut pitoisuudet (mg/ml).

Liuosten väri vaihtelee vaaleankeltaisesta kellanruskeaan käytetystä pitoisuudesta, luottimesta ja säilytysolosuhteista riippuen. Väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteen voimakkuuteen, kun annettuja suosituksia noudatetaan.

Keftatsidiimi voidaan sekoittaa seuraaviin infuusioliuoksiin pitoisuuksina 1–40 mg/ml:

- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 1/6-molaarinen natriumlaktaattiliuos
- Ringerin laktaattiliuos (Hartmannin liuos)
- 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,225-prosenttinen natriumkloridi- + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,45-prosenttinen natriumkloridi- + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,9-prosenttinen natriumkloridi- + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 0,18-prosenttinen natriumkloridi- + 4-prosenttinen glukoosiliuos
- 10-prosenttinen glukoosiliuos
- 10-prosenttinen dekstraani 40 + 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 10-prosenttinen dekstraani 40 + 5-prosenttinen glukoosiliuos
- 6-prosenttinen dekstraani 70 + 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 6-prosenttinen dekstraani 70 + 5-prosenttinen glukoosiliuos.

Keftatsidiimi voidaan sekoittaa peritoneaalidialyysinesteeseen (laktaatti) pitoisuuksina 0,05-0,25 mg/ml.

Lihakseen annettaessa keftatsidiimi voidaan, taulukon 7 mukaisina pitoisuuksina, liuottaa myös 0,5- tai 1-prosenttiseen lidokaiinihydrokloridiliuokseen.

Kun yhden 500 mg:n injeksiopullon sisältö keftatsidiimi-injektiokuiva-ainetta liuotetaan 1,5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, saatu liuos voidaan lisätä metronidatsoli-injektionesteeseen (500 mg/100 ml), ja molempien lääkeaineiden teho säilyy.

500 mg tai 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten:

#### Liuosten valmistaminen bolusinjektiota varten

1. Työnnä ruiskuun kiinnitetty neula injektiopullon sulkimen läpi, ja ruiskuta pulloon suositeltu määrä liuotinta. Pullon alipaine voi helpottaa liuottimen lisäämistä. Vedä neula pois pullosta.
2. Ravista pulloa, jotta kuiva-aine liukenee: hiilidioksidia vapautuu, ja noin 1–2 minuutissa muodostuu kirkas liuos.
3. Käännä pullo ylösalaisin. Pidä ruiskun mäntä pohjaan painettuna, työnnä neula injektiopullon sulkimen läpi ja vedä koko liuosmäärä ruiskuun (paine pullossa voi helpottaa liuksen vetämistä). Varmista, että neulan kärki pysyy liuksessa eikä jää pullon tyhjään tilaan. Ruiskuun vedetty liuos saattaa sisältää pieniä hiilidioksidiporeita, mutta niillä ei ole merkitystä.

Nämä liuokset voidaan antaa suoraan laskimoon tai infuusioletkuun, jos potilas saa nesteitä parenteraalisesti. Keftatsidiimi on yhteensopiva edellä listattujen infuusionesteiden kanssa.

Mahdollinen käyttämättä jäänyt antibioottiliuos on hävitettävä.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Glazidim 500 mg injektiokuiva-aine, liosta varten: 9244  
Glazidim 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten: 30689

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Glazidim 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten: 26.2.1986/27.2.2007  
Glazidim 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten: 16.7.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.10.2018