

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinacef 250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kefuroksiiminatrium vastaten kefuroksiimia 250 mg, 750 mg tai 1,5 g

Apuaineet, ks. 6.1.

<u>Zinacefin vahvuus</u>	<u>Yksi injektiopullo sisältää natriumia</u>
250 mg	14 mg
750 mg	42 mg
1,5 g	83 mg

3. LÄÄKEMUOTO

250 mg, 750 mg, 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Kefuroksiiminatrium on valkoista tai kermanväristä jauhetta, johon sopivasti vettä lisäämällä valmistetaan suspensio intramuskulaarista tai liuos intravenoosia käyttöä varten. Vasta valmistetut kefuroksiimiliuokset ovat väritään kellertäviä ja läpinäkymättömiä. Värin voimakkuuden vaihtelut eivät merkitse sitä, että tuotteen teho tai käyttöturvallisuus olisivat muuttuneet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zinacef on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

- avohoitokeuhkokuume
- kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet
- komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti
- pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot
- vatsaontelon sisäiset tulehdukset (ks. kohta 4.4)
- infektioiden ehkäisy gastrointestinaalisissa (mukaan lukien ruokatorvileikkaukset), ortopedisissa, kardiovaskulaarisissa ja gynekologisissa leikkauksissa (mukaan lukien keisarileikkaus).

Hyvin todennäköisesti anaerobisten mikrobien aiheuttamien infektioiden hoidossa ja ehkäisyssä kefuroksiimi pitäisi yhdistää muiden sopivien antibioottien kanssa.

Virallinen ohjeistus antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1. Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Käyttöaihe	Annostus
Avohoitokeuhkokuume ja kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet	750 mg 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot	
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti	1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Vaikeat infektiot	750 mg 6 tunnin välein (laskimoon) 1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon)
Infektioiden ehkäisy gastrointestinaalisissa, gynekologisissa (mukaan lukien keisarileikkaus) ja ortopedisissa leikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä. Tätä voidaan täydentää kahdella 750 mg annoksella (lihakseen), jotka annetaan 8 ja 16 tunnin kuluttua
Infektioiden ehkäisy kardiovaskulaarisissa ja ruokatorvileikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä, minkä jälkeen 750 mg (lihakseen) 8 tunnin välein vielä 24 tunnin ajan

Taulukko 2. Alle 40 kg painavat lapset

	Yli 3 viikon ikäiset imeväiset ja leikki-ikäiset ja alle 40 kg painavat lapset	Imeväiset (syntymästä 3 viikon ikään saakka)
Avohoitokeuhkokuume	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kolmeen tai neljään annokseen; useimmissa infektioiden 60 mg/kg/vrk on sopiva annos	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen (ks. kohta 5.2)
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti		
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot		
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset		

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, Zinacefin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Taulukko 3. Suositellut Zinacef-annokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinin puhdistuma	$T_{1/2}$ (h)	Annos (mg)
> 20 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$	1,7–2,6	Suosittelua annosta (750 mg–1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa) ei tarvitse pienentää
$10\text{--}20$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$	4,3–6,5	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
< 10 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$	14,8–22,3	750 mg kerran vuorokaudessa

Hemodialyysipotilaat	3,75	Ylimääräinen 750 mg:n annos annetaan laskimoon tai lihakseen jokaisen dialyysin lopussa. Parenteraalisen käytön lisäksi kefuroksiiminatriumia voidaan sekoittaa peritoneaalidialyysineesteeseen (yleensä 250 mg / 2 litraa dialyysineestettä).
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat jatkuvaa arteriovenoosista hemodialyysihoitoa (CAVHD) tai jatkuvaa high-flux-hemofiltratiohoitoa (HF) tehohoitoyksiköissä	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Antotapa

Zinacef annetaan suonensisäisenä injektiona 3–5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai tiputuksena tai infuusiona 30–60 minuutin kuluessa tai injektiona syvälle lihakseen. Lihaksensisäiset injektiot pistetään suhteellisen suureen lihakseen eikä yli 750 mg tulisi pistää samaan antokohtaan. Yli 1,5 g annokset annetaan suonensisäisesti. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kefuroksiimille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu yliherkkyys kefalosporiiniantibiooteille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muille beetalaktaamiantibiooteille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Vaikean yliherkkyysreaktion ilmaantuessa kefuroksiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimenpiteet aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysreaktioita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos kefuroksiimia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksi katsottu yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille.

Voimakkaiden diureettien tai aminoglykosidien samanaikainen käyttö

Kefalosporiiniantibioottien suurten annosten käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti voimakkaita diureetteja, kuten furosemidia, tai aminoglykosideja. Näiden yhdistelmähoitojen aikana on todettu munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos potilas on iäkäs tai hänellä on aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Resistenttien mikrobien liikakasvu

Kefuroksiimi voi aiheuttaa hiivasien (*Candida*) liikakasvua. Pitkään jatkuva hoito voi johtaa myös muiden resistenttien mikrobien (esim. enterokokkien ja *Clostridium difficile*) lisääntymiseen, mikä saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8).

Antibioottihoitoon liittyvää pseudomembranoottista koliittia on raportoitu kefuroksiimin käytön yhteydessä. Vakavuudeltaan nämä saattavat vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos kefuroksiimihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Kefuroksiimihoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile*n täsmähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa tällöin antaa.

Intrakameraalinen käyttö ja silmäsairaudet

Zinacef ei ole tarkoitettu intrakameraaliseen käyttöön. Vakavia silmään kohdistuvia haittavaikutuksia (sekä yksittäisiä tapauksia, että klustereita) on raportoitu käytettäessä suonensisäiseen/lihaksensisäiseen käyttöön hyväksytystä injektiopullosta otettua kefuroksiiminatriumia myyntiluvasta poikkeavassa käytössä intrakameraalisesti. Näitä haittavaikutuksia olivat makulan turvotus, verkkokalvon turvotus, verkkokalvon irtauma, verkkokalvotoksisuus, näön heikentyminen, näöntarkkuuden heikentyminen, näön hämärtyminen, sarveiskalvon samentuma ja sarveiskalvon turvotus.

Vatsaontelon sisäiset tulehdukset

Tehokirjonsa vuoksi kefuroksiimi ei sovellu gramnegatiivisten ei-fermentoivien bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon (ks. kohta 5.1).

Vaikutus diagnostisiin testeihin

Coombsin kokeen muuttuminen positiiviseksi kefuroksiimin käytön yhteydessä saattaa vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin (ks. kohta 4.8).

Kuparireagensseja (Benedictin tai Fehlingin reagenssit, Clinitest) käytettäessä saatetaan havaita vähäistä vaikutusta. Tämän ei kuitenkaan pitäisi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin, kuten joidenkin muiden kefalosporiinien yhteydessä.

Ferrisyaniditestit saattaa antaa väärän negatiivisen tuloksen, joten kefuroksiiminatriumia saavien potilaiden veren tai plasman glukoosimäärityksissä tulisi käyttää glukoosioksidaasiin tai glukoosiheksokinaasiin perustuvia menetelmiä.

Tärkeää tietoa apuaineista

250 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

750 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 42 mg (1,8 mmol) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

1,5 g

Tämä lääkevalmiste sisältää 83 mg (3,6 mmol) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 4,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kefuroksiimi voi vaikuttaa suoliston mikrobiflooraan, mikä saattaa vähentää estrogeenin takaisinimeytymistä ja heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa antibiootin erittymistä, jolloin huippupitoisuus seerumissa suurenee.

Potentiaalisesti nefrotoksiset lääkkeet ja loop-diureetit

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa voimakkaita diureetteja (kuten furosemidia) tai potentiaalisesti nefrotoksisia valmisteita (kuten aminoglykosidiantibiootteja) käyttäviä potilaita suurilla kefalosporiiniannoksilla, koska tällaisten yhdistelmien munuaistoimintaa heikentävää vaikutusta ei voida sulkea pois.

Muut yhteisvaikutukset

Veren tai plasman glukoosimääritykset: ks. kohta 4.4.

Samanaikainen käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa voi johtaa INR-arvon nousuun (INR = international normalised ratio).

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa kefuroksiimin ei ole havaittu vaikuttavan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). Zinacefia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

Kefuroksiimin on osoitettu läpäisevän istukan ja saavuttavan terapeuttisen tason lapsivedessä ja istukkaveressä äidille lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Imetys

Kefuroksiimi erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Hoitoannoksia käytettäessä haittavaikutuksia ei odoteta olevan, vaikka ripulin ja limakalvojen sieninfektion riskiä ei voida poissulkea. Päätös rintaruokinnan keskeyttämisestä tai kefuroksiimihoidon keskeyttämisestä/aloittamatta jättämisestä on tehtävä huomioiden imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Kefuroksiiminatriumin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia kefuroksiimin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin tiedossa olevien haittavaikutusten perusteella on epätodennäköistä, että kefuroksiiminatriumilla olisi vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat neutropenia, eosinofilia ja ohimenevä maksaentsyymi- tai bilirubiiniarvojen kohoaminen, erityisesti potilailla, joilla on jokin maksasairaus, mutta viitteitä maksavaurioista ja injektiokohdan reaktioista ei ole havaittu.

Haittavaikutusten yleisyysluokat alla olevassa taulukossa ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ole käytettävissä ilmaantuvuuden laskemiseen soveltuvia tietoja. Kefuroksiiminatriumiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa myös vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys, hyvin yleisistä harvinaisiin, määritettiin kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Kaikkien muiden haittavaikutusten (esiintyvyys < 1/1000) yleisyysluvut perustuvat pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen.

Hoitoon liittyneet haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina, luetaan alla MedDRA-elinjärjestelmän, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<u>Infektiot</u>			hiivasienien liikakasvu, <i>Clostridium difficile</i> n liikakasvu
<u>Veri ja imukudos</u>	neutropenia, eosinofilia, hemoglobiini-pitoisuuden pieneneminen	leukopenia, positiivinen Coombsin koe	trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u>			lääkekuume, interstitiaali-nefriitti, anafylaksia, ihon vaskuliitti
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		ruoansulatuselimistön häiriö	pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
<u>Maksa ja sappi</u>	ohimenevä maksaentsyymi-arvojen kohoaminen	ohimenevä bilirubiiniarvon kohoaminen	
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		ihottuma, nokkosihottuma ja kutina	erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen edeema
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>			seerumin kreatiniiniarvon ja veren ureatyypin kohoaminen ja kreatiniini-puhdistuman pieneneminen (ks. kohta 4.4)
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla kipu ja tromboflebiitti		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kefalosporiinien ryhmään kuuluvilla lääkeaineilla on taipumus kiinnittyä punasolujen solukalvon pintaan ja reagoida lääkkeen vasta-aineiden kanssa, mikä saattaa muuttaa Coombsin kokeen positiiviseksi (tämä voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin) ja aiheuttaa hyvin harvoin hemolyyttistä anemiaa.

Ohimenevää seerumin maksaentsyymi-arvojen kohoamista on havaittu. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia.

Kipu im-injektiokohdassa on todennäköisempää suuremmilla annoksilla. On kuitenkin epätodennäköistä, että tämä johtaisi hoidon keskeyttämiseen.

Pediatriset potilaat

Kefuroksiiminatriumin turvallisuusprofiili lapsilla on yhteneväinen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa neurologisiin jälkitauteihin, kuten enkefalopatiaan, kouristuskohtauksiin ja koomaan. Yliannostuksen oireita voi ilmetä, jos annosta ei pienennetä sopivasti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kefuroksiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, toisen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DC02

Vaikutusmekanismi

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

Resistenssimekanismi

Bakteerien kefuroksiimiresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi; mukaan lukien (mutta ei ainoastaan) laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL) ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa.
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti kefuroksiimiin
- gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän läpäisemättömyys, joka heikentää kefuroksiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Mikrobien, jotka ovat hankkineet resistenssin muille injisoitaville kefalosporiineille, voidaan olettaa olevan resistenttejä kefuroksiimille. Resistenssimekanismista riippuen mikrobit, jotka ovat hankkineet penisilliiniresistenssin, voivat osoittaa vähentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä kefuroksiimille.

Kefuroksiiminatriumin herkkyysrajat

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

Mikrobi	Herkkyysrajat (mg/l)	
	<u>Herkkä</u>	<u>Resistentti</u>
Enterobacteriaceae ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Alaviite ³	Alaviite ³
<i>Streptococcus</i> , A, B, C ja G	Alaviite ⁴	Alaviite ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
Streptokokit (muut)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Lajista riippumattomat herkkyysrajat ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Kefalosporiinin herkkyysrajat enterobakteereille osoittavat kaikki kliinisesti merkittävät resistenssimekanismit (mukaan lukien ESBL ja plasmidivälitteinen AmpC). Jotkut beetalaktamaaseja tuottavat kannat ovat herkkiä tai kohtalaisen herkkiä kolmannen tai neljännen sukupolven kefalosporiineille näitä herkkyysrajoja käytettäessä, ja näistä pitäisi löydettyäessä raportoida, eli ESBL:n esiintyminen tai esiintymättömyys itsessään ei vaikuta herkkyysluokitukseen. Monilla alueilla ESBL:n havaitseminen ja määritys on suositeltua tai pakollista infektioiden torjumiseksi.

² Herkkyysraja viittaa annostukseen 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa ja ainoastaan *E. coli*, *P. mirabilis* ja *Klebsiella* -lajeihin

³ Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään metisilliiniherkkyyden perusteella, lukuun ottamatta keftatsidiimia, kefiksiimia ja keftibuteenia, joilla ei ole herkkyysrajoja ja joita ei pidä käyttää stafylokokki-infektioiden hoidossa.

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään bentsyylipenisilliiniherkkyyden perusteella.

⁵ Herkkyysrajat pätevät päivittäisiin laskimonsisäisiin annoksiin 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja korkeaan annokseen vähintään 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa

Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektiota hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppeiden hoidossa.

Kefuroksiimi tehoaa yleensä seuraaviin mikrobeihin *in vitro*.

Yleisesti herkät lajit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikrobit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans ryhmä)
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter</i> -lajit poislukien <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> -lajit poislukien <i>E. aerogenes</i> ja <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> -lajit poislukien <i>P. penneri</i> ja <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> -lajit <i>Salmonella</i> -lajit
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit <i>Propionibacterium</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Bacteroides</i> -lajit
Luontaisesti resistentit mikrobit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> -lajit <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Muut:</u> <i>Chlamydia</i> -lajit

<i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit
--

§ Kaikki metisilliiniresistentit *S. aureus* -bakteerit ovat resistenttejä kefuroksiimille.

In vitro kefuroksiiminatriumin ja aminoglykosidiantibioottien yhteisvaikutuksen on osoitettu olevan vähintään additiivinen, ja satunnaisesti on havaittu myös viitteitä synergismistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun kefuroksiimia annettiin terveille tutkittaville injektiona lihakseen (i.m.), huippupitoisuus seerumissa (keskiarvo) oli 750 mg annoksen jälkeen 27–35 µg/ml ja 1000 mg annoksen jälkeen 33–40 µg/ml, ja se saavutettiin 30–60 minuutin kuluttua annoksesta. Laskimoon (i.v.) annetun 750 mg annoksen jälkeen pitoisuus seerumissa oli noin 50 µg/ml ja 1500 mg annoksen jälkeen noin 100 µg/ml 15 minuutin kuluttua.

AUC ja C_{max} näyttävät suurenevan lineaarisesti annoksen suurenemisen myötä lihakseen ja laskimoon annettujen 250–1000 mg kerta-annosten jälkeen. Kefuroksiimin kumuloitumista seerumiin ei havaittu, kun terveille tutkittaville annettiin toistuvia 1500 mg annoksia laskimoon 8 tunnin välein.

Jakautuminen

Proteiiniin sitoutumisen on ilmoitettu olevan 33–50 % käytetystä menetelmästä riippuen. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 9,3–15,8 l/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen. Kefuroksiimipitoisuus voi ylittää pienimmän yleisimpien patogeenien kasvua estävän pitoisuuden tonsilla- ja sinuskudoksessa, keuhkoputkien limakalvoissa, luussa, pleuranesteessä, nivel- ja synoviaalinsteessä, interstitiaalinsteessä, sapessa, ysköksessä ja silmän kammionesteessä. Kefuroksiimi läpäisee veri-aivoesteen, kun aivokalvot ovat tulehtuneet.

Biotransformaatio

Kefuroksiimi ei metaboloitu.

Eliminaatio

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Puoliintumisaika seerumissa on noin 70 minuuttia lihakseen tai laskimoon annetun injektion jälkeen. Lähes koko annos (85–90 %) erittyy muuttumattomana kefuroksiiminä virtsaan 24 tunnin kuluessa. Suurin osa kefuroksiimista erittyy 6 ensimmäisen tunnin aikana. Keskimääräinen munuaispuhdistuma on 114–170 ml/min/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Kefuroksiimin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa miesten ja naisten välillä, kun kefuroksiimia annettiin natriumsuolana yhtenä 1000 mg bolusinjektiona laskimoon.

Iäkkäät potilaat

Lihakseen tai laskimoon annettu kefuroksiimi imeytyy, jakautuu ja erittyy samalla tavoin iäkkäillä kuin nuoremmillakin potilailla, kun munuaisten toiminta on samanlaista. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminnan

heikkeneminen on todennäköisempää, joten kefuroksiimiannosta valittaessa on syytä noudattaa varovaisuutta ja mahdollisesti seurata munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kefuroksiimin puoliintumisajan seerumissa on osoitettu olevan huomattavasti pidentynyt vastasyntyneillä sikiöiän mukaan. Imeväisillä (> 3 viikon ikäisillä) ja vanhemmilla lapsilla puoliintumisaika seerumissa on kuitenkin sama kuin aikuisilla, 60–90 minuuttia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, kefuroksiimin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}$) (ks. kohta 4.2). Kefuroksiimi poistuu tehokkaasti hemodialyysissä ja peritoneaalidialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Koska kefuroksiimi eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliniiset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Viitteitä karsinogeenisuudesta ei kuitenkaan ole havaittu.

Monet kefalosporiinit inhiboivat gamma-glutamyltranspeptidaasia rotan virtsassa. Kefuroksiimilla inhibitio ei kuitenkaan ole yhtä voimakasta. Tällä saattaa olla merkitystä kliinisten laboratoriokokeiden häiriintymisessä ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kefuroksiimia ei tulisi antaa samassa ruiskussa yhdessä aminoglykosidiantibioottien kanssa.

Kefuroksiimin sekoittaminen natriumbikarbonaattiliuoksiin saattaa aiheuttaa huomattavia värin muutoksia, joten tällaisia liuoksia ei suositella kefuroksiimin laimentamiseen. Tarvittaessa voidaan potilaille, jotka saavat natriumbikarbonaattiliuosta infuusiona, antaa kefuroksiimia infuusiolaitteiston letkustoon.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Injektio/infuusiokuiva-aine säilytetään huoneenlämmössä (+15 - +25 °C) valolta suojattuna.

Valmis injektio-liuos säilyy huoneenlämmössä 5 tuntia ja jääkaapissa (+2 - +8 °C) 24 tuntia. Varastoitaessa saattaa tapahtua jonkin verran värin lisääntymistä.

Valmis infuusioliuos säilyy huoneenlämmössä 12 tuntia ja jääkaapissa 24 tuntia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Zinacef injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten	5 x 1,5 g (77 ml pullo)
	10 x 1,5 g (26 ml pullo)
	10 x 1,5 g (77 ml pullo)
	5 x 250 mg (17 ml pullo)
	5 x 750 mg (17 ml pullo)
	10 x 750 mg (17 ml pullo)
	1 x 1,5 g (26 ml pullo)
	1 x 1,5 g (77 ml pullo)

Kuiva-aine on kirkaassa, tyyppin I tai III lasipullossa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen saattaminen käyttöön

Taulukko 4: Lisättävät liuotinnäärät ja pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.

Lisättävät liuotinnäärät ja pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.				
<u>Injektionpullo</u> <u>koko</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Fysikaalinen</u> <u>olomuoto</u>	<u>Lisättävä</u> <u>vesimäärä (ml)</u>	<u>Arvioitu</u> <u>kefuroksiimipitoisuus</u> <u>(mg/ml)**</u>
250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten				
250 mg	lihakseen	suspensio	1 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 2 ml	116
	infusiona laskimoon	liuos	vähintään 2 ml*	116
750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten				
750 mg	lihakseen	suspensio	3 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 6 ml	116
	infusiona laskimoon	liuos	vähintään 6 ml*	116
1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten				
1,5 g	lihakseen	suspensio	6 ml	216
	boluksena laskimoon	liuos	vähintään 15 ml	94
	infusiona laskimoon	liuos	15 ml*	94

* käyttöön saatettu liuos lisätään 50 tai 100 ml:aan sopivaa infuusionestettä (ks. alla kohta Yhteensopivuus).

**Kefuroksiimiliuoksen lopputilavuus kasvaa käytetyn liuotimen tilavuuteen verrattuna lääkeaineen syrjäyttämästä nestemäärästä johtuen, jolloin saadaan listatut pitoisuudet mg/ml.

Yhteensopivuus:

1,5 g kefuroksiiminatriumia, joka on sekoitettu 15 ml:aan injektioneiteisiin käytettävää vettä, voidaan lisätä metronidatsoli-injektioneiteeseen (500 mg/100 ml), ja molempien lääkeaineiden teho säilyy enintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kefuroksiiminatrium on sekoituskelppoinen enintään 1 % lidokaiinihydrokloridia sisältävien vesiliuosten kanssa.

Kefuroksiiminatrium voidaan sekoittaa seuraavien infuusionesteiden kanssa. Sen voimakkuus säilyy enintään 12 tuntia huoneenlämmössä ja 24 tuntia jääkaapissa seuraavissa liuksissa:

0,9-prosenttinen (w/v) natriumkloridiliuos (BP)

5-prosenttinen glukoosiliuos (BP)

Ringerin laktaattiliuos BP (Hartmannin liuos)

Hydrokortisoninatriumfosfaatti ei vaikuta kefuroksiiminatriumin säilyvyyteen 0,9-prosenttisessä (w/v) natriumkloridi- (BP) ja 5-prosenttisessä glukoosiliuoksessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, PL 24, 02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Zinacef 250 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten: 31236

Zinacef 750 mg injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten: 31237

Zinacef 1,5 g injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta/suspensiota varten: 7830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Zinacef 250 mg ja 750 mg: 16.5.2013

Zinacef 1,5 g: 3.10.1979/20.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2018