

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinnat 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kefuroksiimiaksetiili vastaten kefuroksiimia 250 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 0.00203 mg natriumbentsoaattia (E211), ja lisäksi metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218) ja propyyliiparahydroksibentsoaattia (E216). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zinnat on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille 3 kuukauden iästä alkaen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

- akuutti streptokokkitonsilliitti ja faryngiitti
- akuutti bakteerisinuiitti
- akuutti välikorvatulehdus
- kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet
- kystiitti
- pyelonefriitti
- komplisoitumattomat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- varhaisen Lymen taudin hoito.

Virallinen ohjeistus antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavanomainen hoitajakson kesto on seitsemän vuorokautta (5–10 vuorokautta).

Taulukko 1. Aikuiset ja lapset (≥ 40 kg)

Käyttöaihe	Annostus
Akuutti tonsilliitti ja faryngiitti, akuutti bakteerisinuiitti	250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Akuutti välikorvatulehdus	500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet	500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Kystiitti	250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa

Pyelonefriitti	250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Komplisoitumattomat iho- ja pehmytkudosinfektiot	250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Lymen tauti	500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan (10–21 vuorokautta)

Taulukko 2: Pediatriset potilaat (< 40 kg)

Käyttöaihe	Annostus
Akuutti tonsilliitti ja faryngiitti, akuutti bakteerisinuiitti	10 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa, enintään 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
2-vuotiaat ja vanhemmat lapset: välikorvatulehdus tai vaikeammat infektiot tarvittaessa	15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa, enintään 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Kystiitti	15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa, enintään 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Pyelonefriitti	15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa, enintään 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 10– 14 vuorokauden ajan
Komplisoitumattomat iho- ja pehmytkudosinfektiot	15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa, enintään 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Lymen tauti	15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa, enintään 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan (10–21 vuorokautta)

Zinnatin käytöstä ei ole kokemusta alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa.

Kefuroksiimiaksetiilitabletit ja kefuroksiimiaksetiilirakeet oraalisuspensiota varten eivät ole bioekvivalentteja eikä niitä voi vaihtaa keskenään milligramma milligrammaa kohden (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimiaksetiilin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Kefuroksiimin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt. Kefuroksiimi poistuu tehokkaasti dialyysissä.

Taulukko 3. Suositellut Zinnat-annokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma	T_{1/2} (h)	Suosittu annostus
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	1,4–2,4	annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (suositeltu annos 125–500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)
10–29 ml/min/1,73 m ²	4,6	suositeltu yksittäinen annos 24 tunnin välein
< 10 ml/min/1,73 m ²	16,8	suositeltu yksittäinen annos 48 tunnin välein
hemodialyysissä	2–4	yksi ylimääräinen suositeltu yksittäisannos annetaan jokaisen dialyysin lopussa

Maksan vajaatoiminta

Käytettävissä ei ole tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta. Koska kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Antotapa

Suun kautta.

Zinnat-tabletit on otettava aterian jälkeen parhaan imeytymisen varmistamiseksi.

Zinnat-tabletteja ei saa murskata, joten ne eivät sovellu potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

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

Ristiallergian riskin vuoksi erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka ovat saaneet allergisen reaktion penisillineistä tai muista beetalaktaamiantibiooteista. 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 selvitettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysreaktioita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos kefuroksiimia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksikatsottu yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille.

Herxheimerin reaktio

Joillakin potilailla, jotka ovat saaneet kefuroksiimiaksetiilia Lymen taudin hoitoon, on todettu Herxheimerin reaktio. Se on suora seuraus kefuroksiimiaksetiilin bakterisidisestä vaikutuksesta Lymen taudin aiheuttajaan, *Borrelia burgdorferi* -spirokeettaan. Potilaille on vakuutettava, että kyseessä on yleinen ja yleensä itsestään paraneva Lymen taudin antibioottihoitoon liittyvä oire (ks. kohta 4.8).

Resistenttien mikrobien liikakasvu

Muiden antibioottien tavoin kefuroksiimiaksetiili voi aiheuttaa hiivasienen (*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 lähes kaikkien antibioottien, myös 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 antaa (ks. kohta 4.8).

Vaikutus diagnostisiin testeihin

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

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

Tärkeää tietoa apuaineista

Jokainen Zinnat 250 mg tabletti sisältää 0.00203 mg natriumbentsoaattia. Zinnat-tabletit sisältävät parabeeneja, jotka voivat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahan happamuutta vähentävät lääkkeet saattavat pienentää kefuroksiimiaksetiilin hyötyosuutta paastoarvoon verrattuna, ja ne kumoavat usein imeytymistä tehostavan vaikutuksen aterian jälkeen.

Kefuroksiimiaksetiili 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 suurentaa huomattavasti kefuroksiimin huippupitoisuutta, seerumista mitattua pitoisuus-aikakäyrän alle jäävää pinta-alaa ja eliminaation puoliintumisaikaa.

Samanaikainen käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa voi johtaa INR-arvon nousuun.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä syntymänjälkeiseen kehitykseen. Zinnatia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

Imetys

Kefuroksiimi erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Hoitoannoksia käytettäessä haittavaikutuksia ei odoteta olevan, vaikka ripulin ja limakalvojen sieninfektion riskiä ei voida poissulkea. Rintaruokinta voidaan joutua keskeyttämään näiden vaikutusten vuoksi. Herkistymisen mahdollisuus on huomioitava. Kefuroksiimia voidaan käyttää imetyksen aikana vain hoitavan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvioinnin jälkeen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Lääke saattaa kuitenkin aiheuttaa huimausta, joten potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta, jos he ajavat tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat hiivasienien liikakasvu, eosinofilia, päänsärky, huimaus, ruoansulatuskanavan häiriöt ja ohimenevä maksaentsyymiarvojen kohoaminen.

Haittavaikutusten yleisyysluokat alla olevassa taulukossa ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ollut käytettävissä ilmaantuvuuden laskemiseen soveltuvia (esimerkiksi lumevertailututkimuksiin perustuvia) tietoja. Kefuroksiimiaksetiliin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa myös vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys, hyvin yleisistä harvinaisiin, määritettiin laajoista kliinistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Kaikkien muiden haittavaikutusten (esiintyvyys < 1/10 000) yleisyysluvut perustuvat pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen. Lumevertailututkimusten tietoja ei ollut käytettävissä. Kliinisten tutkimusten tiedoista lasketut ilmaantuvuudet perustuivat (tutkijan arvion mukaan) lääkkeeseen liittyneisiin tapahtumiin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hoitoon liittyneet haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina, luetellaan 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>	eosinofilia	positiivinen Coombsin koe, trombosytopenia, leukopenia (toisinaan huomattava)	hemolyyttinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u>			lääkekuume, seerumitauti, anafylaksia, Herxheimerin reaktio
<u>Hermosto</u>	päänsärky, heitehuimaus		
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	ripuli pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu	pseudomembranoottinen koliitti (ks. kohta 4.4)
<u>Maksa ja sappi</u>	ohimenevä maksaentsyymiarvojen kohoaminen		keltaisuus (pääasiassa kolestaattinen), maksatulehdus
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>		ihottumat	nokkosihottuma, kutina, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (eksantemaattinen nekrolyysi) (ks. <i>Immuunijärjestelmä</i>), angioneuroottinen edeema
<i>Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus</i>			
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 maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia.			

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 saattaa ilmetä, jos annosta ei pienennetä sopivasti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kefuroksiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä ja peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Kefuroksiimiaksetiili hydrolysoituu aktiiviseksi antibiootiksi, kefuroksiimiksi, esteraasientsyymien vaikutuksesta. 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 injektoitaville kefalosporiineille, voidaan olettaa olevan resistenttejä kefuroksiimille.

Resistenssimekanismista riippuen mikrobit, jotka ovat hankkineet penisilliiniresistenssin, voivat osoittaa vähentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä kefuroksiimille.

Kefuroksiimiaksetiilin herkkyyksrajat

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

Mikrobi	Herkkyyksrajat (mg/l)	
	S	R
Enterobacteriaceae ^{1,2}	≤ 8	> 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>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125	> 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 1
Lajista riippumattomat herkkyyksrajat ¹	IE ⁵	IE ⁵

¹ Kefalosporiinin herkkyyksrajat 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 herkkyyksrajoja käytettäessä, ja näistä pitäisi löydettyä raportoida, eli ESBL:n esiintyminen tai esiintymättömyys itsessään ei vaikuta herkkyyksluokittukseen. Monilla alueilla ESBL:n havaitseminen ja määrittäminen on suositeltua tai pakollista infektioiden torjumiseksi.

² Vain komplisoitumattomat virtsatieinfektiot (kystiitti) (ks. kohta 4.1).

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

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmän beetahemolyttisten streptokokkien herkkyyks beetalaktaamiantibiooteille päätellään penisilliiniherkkyyden perusteella.

⁵ Näyttö on riittämätön, jotta lääkkeen voitaisiin katsoa soveltuvan kyseisen lajin aiheuttamien infektioiden hoitoon. MIC voidaan raportoida kommentilla, mutta ilman S- tai R-luokittelua.

S = herkkä, R = resistentti

Mikrobiologinen herkkyyks

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

Kefuroksiimi tehoa yleensä seuraaviin mikrobeihin *in vitro*.

Yleisesti herkät lajit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät)* <i>Koagulaasinegatiivinen staphylococcus</i> (metisilliinille herkät) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

<u>Spirokeetat:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Mikrobit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> -lajit (muut kuin <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</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>Campylobacter</i> -lajit <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</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.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu kefuroksiimiaksetiili imeytyy ruoansulatuskanavasta ja hydrolysoituu nopeasti ohutsuolen limakalvossa ja veressä, minkä jälkeen kefuroksiimi vapautuu verenkiertoon. Lääke imeytyy parhaiten, kun se annetaan heti aterian jälkeen,

Kefuroksiimiaksetiilitablettien ottamisen jälkeen huippupitoisuus seerumissa (2,1 mikrog/ml 125 mg annoksen, 4,1 mikrog/ml 250 mg annoksen, 7,0 mikrog/ml 500 mg annoksen ja 13,6 mikrog/ml 1000 mg annoksen jälkeen) saavutetaan noin 2–3 tunnin kuluttua annoksesta, jos lääke otetaan aterian yhteydessä. Kefuroksiimi imeytyy hitaammin suspensiosta kuin tableteista, ja sen seurauksena huippupitoisuus seerumissa on pienempi ja saavutetaan myöhemmin ja myös systeeminen hyötyosuus on (4–17 %) pienempi. Kefuroksiimiaksetiilioraaliosuspensio ei ollut bioekvivalentti kefuroksiimiaksetiilitablettien kanssa terveillä aikuisilla tutkittaessa eikä niitä siksi voi vaihtaa keskenään milligramma milligrammaa kohden (ks. kohta 4.2). Suun kautta annetun kefuroksiimin

farmakokinetiikka on lineaarinen annosalueella 125–1000 mg. Kefuroksiimin kumuloitumista ei esiintynyt toistuvien suun kautta annettujen 250–500 mg annosten jälkeen.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutumisen on ilmoitettu olevan 33–50 % käytetystä menetelmästä riippuen. Kun kefuroksiimiaksetiilia annettiin kerta-annoksena 500 mg tablettina 12 terveelle tutkittavalle, laskettu jakautumistilavuus oli 50 l (variaatiokerroin, CV% = 28 %). Kefuroksiimipitoisuus voi ylittää pienimmän yleisimpien patogeeneiden kasvua estävän pitoisuuden tonsilloissa, sinuskudoksissa, keuhkoputkien limakalvoissa, luussa, pleuranesteessä, nivel- ja synoviaalinesteessä, interstitiaalinsteessä, sapessa, ysköksessä ja silmän kammionesteessä. Kefuroksiimi läpäisee veri-aivoesteen, kun aivokalvot ovat tulehtuneet.

Biotransformaatio

Kefuroksiimi ei metaboloitu.

Eliminaatio

Puoliintumisaika seerumissa on 1–1,5 tuntia. Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Munuaispuhdistuma on alueella 125–148 ml/min/1,73 m².

Erityisryhmät

Sukupuoli

Kefuroksiimin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät potilaat

Erityiset varotoimet eivät ole tarpeen iäkkäiden potilaiden hoidossa, jos munuaiset toimivat normaalisti eikä suositeltua enimmäisannostusta, 1 g/vrk, ylitetä. Munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää iäkkäillä potilailla, joten näiden potilaiden annos on säädettävä munuaistoiminnan mukaan (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Imeväisillä (> 3 viikon ikäisillä) ja vanhemmilla lapsilla kefuroksiimin farmakokinetiikka on samanlainen kuin aikuisilla.

Kefuroksiimiaksetiilin käytöstä alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole kliinistä tutkimustietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimiaksetiilin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, kefuroksiimin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt (CrCl < 30 ml/min) (ks. kohta 4.2). Kefuroksiimi poistuu tehokkaasti dialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Käytävissä ei ole tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta. Koska kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetikkaan.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

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 non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, mutta viitteitä karsinogeenisuudesta ei ole havaittu.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
natriumlauryylisulfaatti
kroskarmelloosinatrium
hydrattu kasviöljy
vedetön kolloidinen piidioksidi
hypromelloosi
propyleeniglykoli
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Opaspray white M-1-7120J (sisältäen titaanidioksidia (E171) ja natriumbentsoaattia (E211))

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kefalosporiinihoidon yhteydessä on raportoitu positiivinen Coombsin testi. Tämä ilmiö voi haitata veriryhmän sopivuuskokeen tekemistä.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Alumiiniläpipainopakkaus alumiinikalvolla.
Pakkaus koot: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 24 tai 50

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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 NUMERO(T)

250 mg: 10216

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2019