

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valoran 500 mg, süste-/infusioonilahuse pulber
Valoran 1 g, süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Valoran 500 mg sisaldab 500 mg tsefotaksiimi (tsefotaksiimnaatriumina).
Valoran 1 g sisaldab 1 g tsefotaksiimi (tsefotaksiimnaatriumina).
INN. *Cefotaximum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber
Pulber on valge või kergelt kollaka varjundiga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefotaksiim on näidustatud raskete infektsioonide raviks, enne patogeeni identifitseerimist või kui infektsiooni põhjustava patogeeni tundlikkus on kindlaks tehtud, sh:

- pneumoonia,
- otiit,
- sinusiit,
- luu- ja liigeseinfektsioonid,
- sepsis,
- bakteriaalne meningiit,
- komplitseeritud kuseteede infektsioonid,
- naha ja pehmete kudede infektsioonid,
- komplitseeritud intraabdominaalsed infektsioonid, nagu peritoniit (tsefotaksiimi tuleb kasutada koos teise antibiootikumiga, mis toimib anaeroobidesse),
- gonorröa.

Reeglina kasutatakse kolmanda põlvkonna tsefalosporiine juhul, kui on tõestatud või alust oletada haigustekitaja resistentsust penitsilliinide ning I ja II põlvkonna tsefalosporiinide suhtes. Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldised juhised: Manustamisviis, annused ja manustamise sagedus sõltuvad infektsiooni raskusest, haigustekitaja tundlikkusest ja patsiendi seisundist. Ravimit võib manustada veenisisesel boolussüstena, veenisisesel infusioonina või lihasesisesel süstena. Ravi võib alustada enne tundlikkustestide tulemuste teadasaamist.

Täiskasvanud: kergete kuni keskmiste infektsioonide puhul manustatakse 1g tsefotaksiimi iga 8...12 tunni järel. Arvestades infektsiooni raskust ja haigustekitaja tundlikkust võib vajadusel annuseid suurendada. Raskete infektsioonide puhul võib ööpäevast annust suurendada 12 g-ni, mida manustatakse 3 või 4 üksikannuseks jaotatuna. Maksimaalset ööpäevast annust ei tohi ületada. Ravimile tundliku *Pseudomonas sp.* raviks on tavaliselt vajalik rohkem kui 6 g manustamine.

Lapsed: kergete kuni keskmiste infektsioonide puhul on tavaliseks annuseks 100...150 mg/kg päevas, mida manustatakse 2...4 üksikannuseks jaotatuna. Väga raskete infektsioonide puhul võib olla vajalik kuni 200 mg/kg ööpäevaste annuste manustamine. Meningiidi korral 300 mg/kg ööpäevas jaotatuna 4 annuseks. Maksimaalset ööpäevast annust ei tohi ületada.

Vastsündinud: ööpäevane annus on 50 mg/kg päevas, mida manustatakse 2...4 üksikannuseks jaotatuna. Raskete infektsioonide raviks on kasutatud annuseid 150...200 mg/kg päevas üksikannusteks jaotatuna.

Eakad patsiendid: annuste vähendamine pole vajalik, v.a neerufunktsiooni languse korral.

Neerupuudulikkus: annuste vähendamine on vajalik ainult raske neerufunktsiooni languse korral (glomerulaarfiltratsioon <5 ml/min ning seerumi kreatiiniini sisaldus vastavalt u 750 µmol/l). Algannusena tuleb manustada 1g tsefotaksiimi ning seejärel vähendada ööpäevast annust 50%-ni tavalisest täiskasvanute annusest, manustamise sagedus peab jääma samaks. Seega manustatakse näiteks 500 mg iga 12 tunni järel. Olenevalt infektsiooni progresseerumisest ja patsiendi üldseisundist võib olla vajalik annuste muutmine.

Maksapuudulikkus: annuste muutmine pole vajalik, v.a neerupuudulikkuse esinemise korral.

Annused gonorröa raviks: manustada ühekordse annusena 1 g veeni või lihasesse.

Manustamine: Lihase- ja veenisisene süstimine: süstelahuse valmistamiseks kasutatakse vastavat kogust süstevett (vt ka lõik 6.6):

500 mg: lisada 2 ml, lahuse lõplik kogus on 2,2 ml.

1 g: lisada 4 ml, lahuse lõplik kogus on 4,5 ml.

Pärast süstevee lisamist tuleb viaali loksutada kuni pulber on täielikult lahustunud ning seejärel tõmmata kogu valmislahus süstlasse ja manustada koheselt.

Intravenoosne infusioon: lahustada 1...2 g pulbrit 40...100 ml-s soovitud infusioonilahuses.

Süstelahus manustada infusiooni teel 20...60 minuti jooksul.

Lahustamiseks sobivad järgmised infusioonilahused: süstevesi, naatriumkloriidilahus, 5 % dekstroosilahus, glükoosi- ja naatriumkloriidilahus, naatriumlaktaadi lahus.

4.3 Vastunäidustused

Vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb teadaolev või kahlustatav ülitundlikkus tsefalosporiinide suhtes.

Varasem kohene ja/või raske ülitundlikkusreaktsioon penitsilliinile või teistele beeta-laktaamidele.

Pärast Valoran'i lahustamist lidokaiiniga ei tohi Valoran'i mingil juhul manustada:

- intravenoosselt,
- noorematele kui 30 kuu vanustele imikutele,
- patsientidele, kellel on anamneesis ülitundlikkus lidokaiinile,
- südameblokaadiga patsientidele, kellel ei ole kardiosimulaatorit,
- raske südamepuudulikkusega patsientidele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne tsefalosporiinide määramist on vajalik patsienti küsitleda varasemate allergiate suhtes nii penitsilliinidele kui teistele beeta-laktaam antibiootikumidele, sest 5...10% juhtudest esineb ristuvat allergiat. Valoran on mis tahes tsefalosporiinidele ülitundlikkusega patsientidele vastunäidustatud. Samuti on ravim vastunäidustatud patsientidele, kelle anamneesis on varasem kohene ja/või raske ülitundlikkusreaktsioon mis tahes penitsilliinile või teistele beeta-laktaamidele (vt lõik 4.3). Valoran'i

tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on varem esinenud mis tahes tüüpi allergilisi reaktsiooni penitsilliinidele või teistele beeta-laktaam tüüpi ravimitele. Nende kahe tüübi antibiootikumidega tekkivad ülitundlikkusreaktsioonid (anafülaksia) võivad olla tõsised ja üksikjuhtudel letaalsed. Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

Ükskõik milliste allergianähtude tekkimisel tuleb tsefotaksiimi manustamine katkestada ning vajadusel manustada adrenaliini, antihistamiinikume või kortikosteroide.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Annust tuleb muuta vastavalt välja arvatud kreatiniini kliirensile vt lõik 4.2).

Tuleb olla ettevaatlik, kui tsefotaksiimi manustatakse koos aminoglükosiidide või muude nefrotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooni tuleb jälgida neerupuudulikkusega patsientidel, eakatel ja varasema neerukahjustusega patsientidel.

Tsefotaksiim võib suurendada teiste antibiootikumide (nt aminoglükosiidide) neerutoksilist toimet.

Seoses vereloome võimaliku kahjustumisega tuleb ravi kestuse korral üle kui 10 päeva kontrollida verepilti. Neutropeenia tekkimisel (<1400 neutrofiili/mm³), tuleb ravi katkestada.

Ravimi määramisel soolavaesel dieedil olevatele patsientidele tuleb arvestada, et 1 g tsefotaksiimi sisaldab 2,09 mmol naatriumi.

Tsefalosporiinid võivad seostuda erütrotsüütide membraanile, mistõttu tekivad ravimivastased antikehad. Selle tulemusena võib Coombsi test muutuda positiivseks ning väga harva võib tekkida hemolüütiline aneemia. Sama reaktsioon võib põhjustada ka antikehade teket penitsilliinide vastu. Patsiendil tekkinud kõhulahtisus võib viidata pseudomembranoossele koliidile, mida on kirjeldatud kõikide laia toimespektriga antibiootikumide puhul. Koliidi raskusaste võib olla kergekujulisest kuni eluohtlikuni. Kergemad juhud paranevad, kui lõpetada haiguse põhjustanud ravimi manustamine.

Clostridium difficile tuleks kindlaks määrata diagnostiliste meetoditega ja rakendada vastavat antibakteriaalset ravi (suu kaudu vankomütsiini või metronidasooli manustamine). Mitte manustada sooletegevust aeglustavaid ravimeid.

Kui patsiendil on esinenud mao-sooletrakti haigusi ning eelkõige koliiti, tuleb laia toimespektriga antibiootikumide manustada ettevaatusega.

Tsefotaksiimi pikaajaline manustamine võib põhjustada ravimile mittetundlike mikroorganismide vohamist. Superinfektsiooni tekkimisel tuleb tarvitusele võtta vastavad ravimeetmed. Pikaajalise ravi korral tuleb patsiente superinfektsiooni nähtude osas jälgida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aminoglükosiidid ja diureetikumid: Sarnaselt teiste tsefalosporiinidega võib tsefotaksiim potentseerida nefrotoksiliste ravimite nefrotoksilist toimet, näiteks aminoglükosiididel või tugevatel diureetikumidel (nt furosemiid). Jälgida tuleb neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Tüüfuse elusvaktsiin: tsefotaksiimravi ajal manustamisel võib tekkida immuunvastuse nõrgenemine vaktsiini suhtes. Tüüfuse elusvaktsiini tuleks manustada vähemalt 24 tundi pärast tsefotaksiimi viimase annuse manustamist.

Urikosuurilised ained: Probenetsiid häirib tsefalosporiinide tubulaarset transporti neerudes, suurendades seetõttu terapeutilistes annustes tsefotaksiimi toimet umbes 2 korda ning vähendades renaalset puhastumust umbes poole võrra. Tsefotaksiimi laia terapeutilise indeksi tõttu ei ole annuse

muutmine normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vajalik. Annuse korrigeerimine võib olla vajalik neerupuudulikkusaega patsientidel (vt lõik 4.4 ja 4.2).

Laboratoorsed testid:

Glükoosi määramisel uriinist Benedicti ja Fehlingi lahuste abil või vasksulfaati sisaldavate testitablettidega (taandav meetod) võib anda valepositiivseid tulemusi.

Selle vältimiseks tuleks kasutada ensümaatilist meetodit (glükoosi oksüdaasi meetodit).

Coombsi test: harva võib anda vale-positiivse tulemuse, seda ka vastsündinutel, kui emale on enne sünnitust manustatud tsefalosporiine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsefotaksiimi ohutus raseduse ajal ei ole kinnitatud. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Asjakohaseid ja hästikontrollitud uuringuid rasedatel ei ole siiski tehtud. Tsefotaksiim läbib platsentaarbarääri. Seetõttu ei tohi tsefotaksiimi raseduse ajal kasutada, kui just ravist saadav kasu ei ületa mistahes võimalikke riske.

Rinnaga toitmine

Tsefotaksiim eritub rinnapiima.

Ei saa välistada mõju imetatava lapse soole mikrofloorale, mis põhjustab diarröa tekke, pärmseente sarnaste seente kolonisatsiooni ning lapse sensibiliseerumise.

Seetõttu tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või ravi, arvestades imetamise kasu lapsele ning ravi vajalikkust naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsefotaksiimi manustamise järgselt on esinenud pearinglust, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Tsefotaksiim on üldiselt hästi talutav ravim ning harvatekkivad kõrvaltoimed on tavaliselt kergekujulised ja mööduvad. Kirjeldatud kõrvaltoimed on jaotatud organsüsteemide järgi:

Kõrvaltoimed on liigitatud nende esinemissageduse järgi kliinilistes uuringutes järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$); väga harv või erandjuhud ($\leq 1/10\ 000$). Kui sagedust ei saa täpsemalt hinnata, liigitatakse nad kui „teadmata“.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: granulotsütopeenia, eosinofiilia, neutropeenia, trombotsütopeenia, positiivne Coombs'i test.

Harv: agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia.

Närvisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: peavalu, teadvusekaotuseks arenev entsefalopaatia, ebanormaalsed liigutused ja krambid (vt lõik 4.9).

Südame häired:

Aeg-ajalt: arütmiaid, pärast kiiret boolusinfektsiooni läbi tsentraalveeni kateetri.

Seedetrakti häired:

Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu.

Harv: pseudomembraanne koliit (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: maksa transaminaaside, alkaalse fosfataasi ja sapphappe taseme tõus, hepatiit ja kolestaatiline ikterus.

Nahk- ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu lööve, pruuritus, eosinofiilia, ravimpalavik.

Aeg-ajalt: urtikaaria, anafülaktiline šokk (angioödeem, bronhospasm, šokk).

Väga harv: multiformne erüteem, Stevens-Johnson'i-sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Neerude ja kuseteede häired:

Harv: mööduv kreatiniinisalduse suurenemine, nefriit.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: lihasesisesele manustamisele järgnevad valu, induratsioon, hellus ja veenisisesele manustamisele järgnev flebiit.

Uurignud

Spetsiifiliste taandavate ainete kasutamisel võib saada uriini glükoosi määramisel vale-positiivse vastuse.

Muu

Tsefotaksiimi pikaajalisel kasutamisel võib tekkida superinfektsioon, k.a kandidoos. Borrelioosi ravi korral (Lyme'i tõbi) võib ravi esimesel päeval tekkida Jarisch-Herxheimer'i reaktsioon. Mõnenädalase ravi järel on kirjeldatud nahalööbe ja –sügeluse, maksaensüümide aktiivsuse tõusu, leukopeenia, hingamisraskuse ja liigesvalu teket. Need haigusnähud on seotud põhihaigusega.

Tsefalosporiinide klassi reaktsioonid

Lisaks ülalpool mainitud reaktsioonidele, on tsefotaksiimiga ravitud patsientidel teatatud järgmistest tsefalosporiinide klassile omastest kõrvaltoimetest: kolestaas, aplastiline aneemia, krambid. Krambid ilmnevad eriti kas suurte annustega ravitavatel patsientidel või neerupuudulikkusega patsientidel, kelle annust ei ole vastavaks kohandatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid:

Üleannustamine võib eelkõige neerupuudulikkuse kaasnemisel põhjustada mööduvat entsefalopaatiat, mida iseloomustavad ebanormaalsed tahtmatud liigutused, teadvushäired ja krabihood.

Ravi:

Spetsiifiline antidoot puudub. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Peritoneaal- või hemodialüüsi abil saab tsefotaksiimi sisaldust seerumis langetada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Tsefalosporiinid ja nende sarnased ained, ATC-kood: J01DD01

Tsefotaksiim on laia toimespektriga kolmanda põlvkonna tsefalosporiin, millel on bakteritsiidne toime. Tsefotaksiim toimib gramnegatiivsetesse mikroorganismidesse (mh esimese ja teise põlvkonna tsefalosporiinide suhtes resistentsetesse) ja grampositiivsetesse mikroorganismidesse. Tsefotaksiimile annab bakteritsiidse toime rakuseina sünteesi pärssimine. Tsefotaksiim seondub penitsilliini siduvatele membraanivalkudele ja tõenäoliselt osaleb ensümaatilise katalüsaatorina rakuseina sünteesi lõppstaadiumites. Tulemuseks on defektne rakumembraan, mis muudab raku osmoosi suhtes ebastabiilseks. Arvatakse ka, et tsefalosporiinid vähendavad raku jagunemises osalevate mureiini hüdrolaasi inhibiitorite hulka. Mitteinhibeerimise korral kahjustab ensüüm rakuseina.

Resistentsuse tekkemehhanismid

Resistentsust tsefotaksiimile võivad põhjustada laia toimespektriga beetalaktamaasid, mis hüdrolyseerivad ravimi efektiivselt, ensüümide induktsioon ja/või AmpC pidev ekspressioon, impermeaablus või rakust väljavoolu vahendavad pumbamehhanismid.

Ühes bakterirakus võib samaaegselt toimida mitu erinevat mehhanismi.

EUCAST'i (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) kliinilised MIK murdepunktid (Versioon 2.0, kehtib alates 2012-01-01)

	MIK murdepunkt (mg/L)		Märkus
	S ≤	R >	
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	2	
<i>Staphylococcus spp.</i>	Märkus ¹	Märkus ¹	1. Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinidele tuleneb tsefoksitiini tundlikkusest, v.a tsefasidiim, tsefiksiim ja tseftibuteen, millel pole murdepunkte ning mida ei tohi kasutada stafülokokk-infektsiooni raviks. A. tundlikkus tähendab tsefoksitiini.
<i>Streptococcus groups A, B, C and G</i>	Märkus ¹	Märkus ¹	1/A. Beeta-laktaamide tundlikkus beeta-hemolüütilisest streptokokkide A, B, C ja G grupist tuleneb tundlikkusest penitsilliinile.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5 ¹	2	1. Tüved, mille MIK väärtus on ülalpool tundlikkuse murdepunkti on väga harvaesinevad või pole neist veel teatatud. Iga sellise isolaadi identifitseerimist ja antimikrobiaalse tundlikkuse testimist tegema korduvalt ja kui tulemus kinnitatakse, tuleb isolaat saata referentslaborisse. Kuni saadakse tõendid kliinilise vastuse kohta kinnitatud isolaadile koos MIK väärtusega üle praeguse resistentsuse murdepunkti, tuleks neid pidada resistentseteks.
<i>Viridans group streptococci</i>	0.5	0.5	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.12 ²	0.12	2. Tüved, mille MIK väärtus on ülalpool tundlikkuse murdepunkti on väga harvaesinevad või pole neist veel teatatud. Iga sellise isolaadi identifitseerimist ja antimikrobiaalse tundlikkuse testimist tegema korduvalt ja kui tulemus kinnitatakse, tuleb isolaat saata referentslaborisse. Kuni saadakse tõendid kliinilise vastuse kohta kinnitatud isolaadile koos MIK väärtusega üle praeguse resistentsuse murdepunkti, tuleks neid pidada resistentseteks.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 ¹	2	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.12	0.12	

<i>Neisseria meningitidis</i>	0.12 ¹	0.125	1. Tüved, mille MIK väärtus on ülalpool tundlikkuse murdepunkti on väga harvaesinevad või pole neist veel teatatud. Iga sellise isolaadi identifitseerimist ja antimikrobiaalse tundlikkuse testimist tegema korduvalt ja kui tulemus kinnitatakse, tuleb isolaat saata referentslaborisse. Kuni saadakse tõendid kliinilise vastuse kohta kinnitatud isolaadile koos MIK väärtusega üle praeguse resistentsuse murdepunkti, tuleks neid pidada resistentsseteks.
Liigiga mitte-seotud murdepunktid	1	2	Murdepunktid käivad päevaste intravenoosete annuste kohta: 1 g x 3 ja kõrgem annus vähemalt 2 g x 3.

Tundlikkus

Resistentsus võib teatud liikide lõikes piirkonniti ja ajaliselt erineda. Järgida tuleb kohalikke andmeid resistentsuse kohta, eriti raskeid infektsioone ravides. Ekspertarvamust tuleks küsida juhtudel, kui piirkondlik resistentsus on selline, mis seab kahtluse alla tsefotaksiimi kasutamise vajalikkuse mõningate infektsioonide ravis.

Liigid	Resistentsuse esinemus EL-s (kui on > 10%) (äärmised väärtused)
<u>Tundlikud</u>	
Gram-positiivsed aeroobid	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
(Metitsilliin-tundlikud) *	
Grupp A streptokokid (sh <i>Streptococcus pyogenes</i>)	
Grupp B streptokokid	
β-hemolüütiline streptokokk (Grupp C, F, G)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	12,7%
Viridans-grupi streptokokid	
Gram-negatiivsed aeroobid	
<i>Citrobacter</i> spp. *	
<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *	
<i>Klebsiella</i> spp. *	
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
<i>Neisseria meningitidis</i> *	
<i>Proteus</i> spp. *	
<i>Providencia</i> spp. *	

<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Anaeroobid	
<i>Clostridium</i> spp. (mitte <i>Clostridium difficile</i>)	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
Teised	
<i>Borrelia</i> spp.	
<u>Resistentsed</u>	
Gram-positiivsed aeroobid	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	
Gram-negatiivsed aeroobid	
<i>Acinetobacter</i> spp.	
<i>Citrobacter</i> spp.	
<i>Enterobacter</i> spp.	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Pseudomonas</i> spp.	
<i>Serratia</i> spp.	
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	
Anaeroobid	
<i>Bacteroides</i> spp.	
<i>Clostridium difficile</i>	
<u>Teised</u>	
<i>Chlamydiae</i>	
<i>Mycoplasma</i> spp.	
<i>Legionella pneumophila</i>	

*kliiniline efektiivsus on tõestatud tundlikele isolaatidele kinnitatud kliiniliste näidustuste puhul. Metitsilliin-(oksatsilliin) resistentsed stafülokokid (MRSA) on resistentsed praegu saadaolevatele beeta-laktaamantibiootikumidele, sh tsefotaksiimile. Penitsilliin-resistentne *Streptococcus pneumoniae* on näidanud erineva varieeruvusega ristuvat resistentsust tsefalosporiinidele, nt tsefotaksiimile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosse boolussüste järgselt saavutati 5 minuti pärast keskmine maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu vastavalt 38 µg/ml (500 mg), 80...100 µg/ml (1 g) ja 200 µg/ml (2 g). Lihasesisese manustamise järgselt saavutati vähem kui 30 minutiga kontsentratsioonid 11 µg/ml (500 mg) ja 20 µg/ml.

Pärast 1000 mg intravenoosse või 500 mg intramuskulaarse manustamise järgselt (10 või 14 päeva) ravimi kuhjumist ei esinenud.

Tsefotaksiimi jaotusruumala on tasakaalukontsentratsiooni korral 21,6 liitrit/1,73m² pärast 1 g intravenooset manustamist 30-minutilise infusioonina.

Tsefotaksiim tungib ulatuslikult ja suures koguses kudedesse ja kehavedelikesse. Mittepõletikuliste ajukelmete korral on tserebrospinaalses vedelikus saavutatud kontsentratsioonid madalad. Ajukelmete põletiku korral lastel saavutatakse enamike haigustekitajate puhul MIC-st kõrgemad kontsentratsioonid (ligikaudu 3...30 µg/ml). Rõgas, bronhisekreedis ja pleuravedelikus saadakse ravimi 1 g või 2 g manustamise järel kontsentratsioonid vahemikus 0,2 ja 54 µg/ml, mis toimib inhibeerivalt enamikesse gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse. Sapipõie seinas, naiste suguelundites, interstitsiaalvedelikus, keskkõrvapõletiku eritises, peritoneaalvedelikus, prostata koes ja neerukoes saavutatakse enamike haigustekitajate suhtes efektiivsed kontsentratsioonid. Eriti kõrged kontsentratsioonid saavutatakse sapis.

Tsefotaksiim metaboliseerub osaliselt, põhiliseks metaboliidiks on mikrobioloogiliselt aktiivne desatsetüültsefotaksiim.

Ravim eritub peamiselt uriiniga, ligikaudu 60% annusest väljutatakse muutmata kujul ning 24 % põhimetaboliidina. Renaalne kliirens on 145 ml/min ja 217 ml/min ja plasma kliirens 260 ml/min ja 390 ml/min.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on tsefotaksiimi puhul ligikaudu 0,9 kuni 1,4 tundi ja desatsetüültsefotaksiimil 1,3 tundi. Raske neerupuudulikkuse korral pikeneb tsefotaksiimi poolväärtusaeg ligikaudu 2,5 tunnini ja desatsetüültsefotaksiimi puhul 10 tunnini ning uriinist määratava ravimi kogus väheneb. Vastsündinute puhul mõjutab nii gestatsiooni iga kui ka kronoloogiline vanus farmakokineetilisi omadusi, mille tulemusena enneaegsetel ja madala sünnikaaluga lastel ravimi poolväärtusaeg pikeneb.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad ravimi määramiseks olulised andmed, mida pole käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes käsitletud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Valoran ei sisalda abiaineid.

6.2 Sobimatus

Tsefotaksiimnaatriumi ei tohi segada aluseliste lahustega, nt naatriumbikarbonaadi süstelahus või aminofüllüüni sisaldavad lahused.

Tsefotaksiimi ei tohi segada aminoglükosiididega. Kui neid peab korraga manustatama, tuleb seda teha erinevatesse kohtadesse.

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

6.3 Kõlblikusaeg

Süste-/infusioonilahuse pulber: 2 aastat.

Kasutusele võetud ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 20 tunni jooksul temperatuuril kuni 8°C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui seda ei manustata koheselt, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja, mis tavaliselt ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C, originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist viaalid (tüüp I), mis on suletud halli bromobutüülist kummikorgiga ja alumiiniumist kaanega.

Viaalid on pakitud pappkarpidesse, mis sisaldavad 10, 50 või 100 viaali ja pakendi infolehte.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahuse valmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Lihase- ja veenisiseselt manustatav valmislahus tuleb manustada koheselt. Nagu lõigus 6.4 kirjeldatud, ei tohi infusioonilahuseid säilitada kauem kui 20 tundi. Kasutamata lahuse jäägid tuleb ära visata. Enne manustamist tuleb lahust kontrollida nähtavate võõrosakeste suhtes, mille olemasolu korral ei tohi lahust süstida.

Kui lahustada süsteveega, moodustub tsefotaksiimi õlgkollane lahus, mis sobib nii intravenoosseks kui intramuskulaarseks manustamiseks. Värskest valmistatud lahuse värvuse intensiivsuse muutused ei mõjuta ravimi toimet ega ohutust.

Lahustamistabel (intramuskulaarseks ja intravenoosseks manustamiseks):

Viaali suurus	Lisatav lahusti kogus
500mg	2ml
1g	4ml

Tsefotaksiim on sobiv mitmete sagedamini kasutatavate intravenoossete infusioonilahustega:

- süstevesi
- naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahus
- 5% dekstroosilahus infusiooniks
- naatriumkloriidi ja dekstroosilahus intravenoosseks infusiooniks
- naatriumlaktaat intravenoosseks infusiooniks (Ringer-laktaadi süstelahus)

Intravenoosne infusioon:

1...2 g tsefotaksiimi lahustatakse 40...100 ml infusioonilahuses.

20 tunni pärast visatakse kasutamata jäänud lahus ära.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos street,
3011 Limassol,
Küpros.

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Valoran 500 mg: 543907
Valoran 1 g: 543807

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

20.04.2007/30.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014