

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cefuroxime Sandoz 750 mg, süste- või infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 789 mg tsefuroksiimnaatriumi, mis vastab 750 mg tsefuroksiimile.
INN. *Cefuroximum*

<u>Cefuroxime Sandoze tugevus</u>	<u>Naatriumi sisaldus viaalis</u>
750 mg	42 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

750 mg süste- või infusioonilahuse pulber.

Valge kuni peaaegu valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefuroksiimnaatrium on näidustatud allpool loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, sealhulgas vastsündinutel (alates sünnist) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

- Olmetekkene pneumoonia.
- Kroonilise bronhiidi ägenemine.
- Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh püelonefriit.
- Pehme kude infektsioonid: tselluliit, erüsiipel ja haavainfektsioonid.
- Intraabdominaalsed infektsioonid (vt lõik 4.4).
- Infektsioonide profülaktika seoses seedetrakti (sh söögitoru), ortopeediliste, südame-veresoonkonna ja günekoloogiliste operatsioonidega (sh keiserlõige).

Infektsioonide ravi ja profülaktika puhul, kui tekitajateks on väga tõenäoliselt anaeroobsed mikroorganismid, tuleb tsefuroksiimi manustada koos sobivate täiendavate antibakteriaalsete ravimitega.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tabel 1. Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Näidustus	Annus
-----------	-------

Olmetekkene pneumoonia ja kroonilise bronhiidi ägenemine	750 mg iga 8 tunni järel (intravenoosselt või intramuskulaarselt)
Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipel ja haavainfektsioonid	
Intraabdominaalsed infektsioonid	
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh püelonefriit	1,5 g iga 8 tunni järel (intravenoosselt või intramuskulaarselt)
Rasked infektsioonid	750 mg iga 6 tunni järel (intravenoosselt) 1,5 g iga 8 tunni järel (intravenoosselt)
Infektsioonide profülaktika seoses seedetrakti, günekoloogiliste (sh keiserlõige) ja ortopeediliste operatsioonidega	1,5 g koos anesteesia induktsiooniga. Peale selle võib manustada kaks 750 mg annust (intramuskulaarselt) 8 tunni ja 16 tunni möödudes.
Infektsioonide profülaktika seoses südame-veresoonkonna ja söögitoru operatsioonidega	1,5 g koos anesteesia induktsiooniga, millele järgneb 750 mg (intramuskulaarselt) manustamine iga 8 tunni järel edasise 24 tunni jooksul.

Tabel 2. Lapsed kehakaaluga < 40 kg

	Imikud ja väikelapsed vanuses üle 3 nädala ning lapsed kehakaaluga < 40 kg	Imikud (sünnist kuni 3. elunädalani)
Olmetekkene pneumoonia	30...100 mg/kg ööpäevas (intravenoosselt), manustatuna 3 või 4 väiksema annusena; enamiku infektsioonide puhul on sobivaks annuseks 60 mg/kg ööpäevas	30...100 mg/kg ööpäevas (intravenoosselt), manustatuna 2 või 3 väiksema annusena (vt lõik 5.2)
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh püelonefriit		
Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipelas ja haavainfektsioonid		
Intraabdominaalsed infektsioonid		

Neerukahjustus

Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Nagu kõikide selliste antibiootikumide puhul, on väljendunud neerufunktsiooni häirega patsientidel soovitatav Cefuroxime Sandoze annust vähendada, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist.

Tabel 3. Cefuroxime Sandoze soovitatavad annused neerukahjustuse korral

Kreatiniini kliirens	T_{1/2} (tunnid)	Annus (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7...2,6	Tavalise annuse (750 mg...1,5 g kolm korda ööpäevas) vähendamine ei ole vajalik.
10...20 ml/min/1,73 m ²	4,3...6,5	750 mg kaks korda ööpäevas
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8...22,3	750 mg üks kord ööpäevas
Hemodialüüsi saavad patsiendid	3,75	Iga dialüüsi lõpus tuleb veeni- või lihasesiseselt manustada täiendav 750 mg annus; parenteraalse manustamise kõrval võib tsefuroksiimnaatriumi lisada peritoneaaldialüüsi vedelikku (tavaliselt 250 mg iga 2 liitri dialüüsivedeliku kohta).

Neerupuudulikkusega patsiendid, kes saavad intensiivraviosakonnas pidevat arteriovenoosset hemodialüüsi (CAVH) või suure läbilaskega (<i>high-flux</i>) hemofiltratsiooni (HF)	7,9...12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kaks korda ööpäevas; väikese läbilaskega (<i>low-flux</i>) hemofiltratsiooni puhul järgida neerufunktsiooni häirete korral soovitatavaid annuseid.
--	----------------------------	---

Maksakahjustus

Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Maksafunktsiooni häirete korral ei ole oodata mõju tsefuroksiimi farmakokineetikale.

Manustamisviis

Cefuroxime Sandozt süstitakse otse veeni 3...5 minuti jooksul või manustatakse 30...60 minutit kestva veeniinfusiooni teel või sügava lihasesisese süstena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tsefuroksiimi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus tsefalosporiiniantibiootikumide suhtes.

Anamneesis raskekujuline ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon) mõnda muud tüüpi beetalaktaamantibiootikumi (penitsilliinid, monobaktaamid ja karbapeneemid) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Nagu kõikide beetalaktaamantibiootikumide puhul, on kirjeldatud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone. Raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb ravi tsefuroksiimiga kohe katkestada ja võtta piisavad erakorralised meetmed.

Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha, kas patsiendil on esinenud raskeid ülitundlikkusreaktsioone tsefuroksiimi, teiste tsefalosporiinide või mõnda muud tüüpi beetalaktaamantibiootikumi suhtes.

Ettevaatlik peab olema tsefuroksiimi manustamisel patsientidele, kellel on esinenud kergema kuluga ülitundlikkust teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Samaaegne ravi tugevatoimeliste diureetikumide või aminoglükosiididega

Suurtes annustes tsefalosporiiniantibiootikumide manustamisel peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi tugevatoimeliste diureetikumide (nt furosemiidi) või aminoglükosiididega. Selliste kombinatsioonide kasutamisel on kirjeldatud neerukahjustuse teket. Neerufunktsiooni tuleb jälgida eakatel ja olemasoleva neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Mittetundlike mikroorganismide vohamine

Tsefuroksiimi kasutamisel võib tekkida *Candida* vohamine. Ravimi pikaajaline kasutamine võib viia ka teiste mittetundlike mikroorganismide (nt enterokokkide ja *Clostridium difficile*) vohamiseni, mille tõttu võib olla vaja ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Tsefuroksiimi kasutamisel on kirjeldatud antibiootikumiga seotud pseudomembranoosse koliidi teket, mille raskus võib ulatuda kergest eluohtlikuni. Selle diagnoosi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel tekib kõhulahtisus tsefuroksiimi manustamise ajal või järel (vt lõik 4.8).

Kaaluda tuleb tsefuroksiimravi lõpetamist ja spetsiifilise ravi kasutamist *Clostridium difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimeid kasutada ei tohi.

Intraabdominaalsed infektsioonid

Toimespektri tõttu ei sobi tsefuroksiim gramnegatiivsete mittefermenteerivate bakterite põhjustatud infektsioonide raviks (vt lõik 5.1).

Mõju diagnostilistele testidele

Tsefuroksiimi kasutamisega seoses tekkinud positiivne Coombsi test võib häirida vere sobitamist (vt lõik 4.8).

Täheldada võib väheseid kõrvalekaldeid vase reduktsiooni meetodite kasutamisel (Benedicti, Fehlingi test, Clinitest). Siiski ei tohiks see viia valepositiivsete tulemusteni, nagu võib täheldada mõnede teiste tsefalosporiinide puhul.

Et ferritsüaniidtest võib anda valenegatiivse tulemuse, on tsefuroksiimnaatriumi saavatel patsientidel soovitatav vere/plasma glükoosisisalduse määramiseks kasutada glükoosoksüdaasi või heksokinaasi meetodit.

Intrakameraalne kasutamine ja silma kahjustused

Cefuroxime Sandoz ei ole ette nähtud intrakameraalseks kasutamiseks. Intravenoosseks/ intramuskulaarseks manustamiseks näidustatud tsefuroksiimnaatriumi intrakameraalse manustamise järgselt on teatatud tõsiste silma kõrvaltoimete esinemisest. Nendeks kõrvaltoimeteks on maakula turse, võrkkesta turse, võrkkesta irdumine, võrkkesta kahjustus, nägemishäired, nägemisteravuse langus, ähmane nägemine, sarvkesta hägusus ja sarvkesta turse. Need kõrvaltoimed võivad esineda üksikuna või koos.

Tähtis teave abiainetega kohta

Cefuroxime Sandoze süste- või infusioonilahuse pulber sisaldab naatriumi. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsefuroksiim eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Probenetsiidi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiidi samaaegsel manustamisel pikeneb antibiootikumi eritumise aeg ja suureneb maksimaalne kontsentratsioon seerumis.

Potentsiaalselt nefrotoksilised ravimid ja lingudiureetikumid

Suurtes annustes tsefalosporiinide manustamisel peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kes saavad tugevatoimelisi diureetikume (nt furosemiidi) või potentsiaalselt nefrotoksilisi ravimeid (nt aminoglükosiidantibiootikume), sest selliste kombinatsioonide kasutamisel ei saa välistada neerufunktsiooni häirete teket.

Muud koostoimed

Vere/plasma glükoosisisalduse määramine: vt lõik 4.4.

Kasutamisel koos suukaudsete antikoagulantidega võib suureneda rahvusvaheline normaliseeritud suhe (INR).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsefuroksiimi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei ole näidanud tsefuroksiimi kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ravi Cefuroxime Sandozega tohib rasedatele määrata ainult juhul, kui ravi kasulikkus ületab sellega seotud riskid.

Pärast intramuskulaarse või intravenoosse annuse manustamist emale läbib tsefuroksiim platsentaarbarjääri ning saavutab terapeutilise kontsentratsiooni amnionivedelikus ja nabaväädi veres.

Imetamine

Tsefuroksiim eritub väikestes kogustes rinnapiima. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole kahjulikke toimeid oodata, kuigi ei saa välistada kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsiooni riski.

Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/loobuda ravist tsefuroksiimiga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tsefuroksiimnaatriumi toime kohta inimeste fertiilsusele. Reproduktsooniuringud loomadel ei ole näidanud mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsefuroksiimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid teadaolevate kõrvaltoimete põhjal ei ole tsefuroksiimil tõenäoliselt toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on neutropeenia, eosinofiilia, maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiinisalduse mööduv suurenemine, eriti olemasoleva maksahaigusega patsientidel, kuid puuduvad tõendid maksakahjustuse kohta, ja süstekoha reaktsioonid.

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatud esinemissageduse kategooriad on hinnangulised, sest enamiku reaktsioonide puhul puuduvad sobivad andmed esinemissageduse arvutamiseks. Peale selle võib tsefuroksiimnaatriumiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus varieeruda sõltuvalt näidustusest.

Kliinilistest uuringutest saadud andmeid kasutati väga sageli kuni harva esinenud kõrvaltoimete esinemissageduse määramiseks. Kõikidele teistele kõrvaltoimetele (st nendele, mille esinemissagedus on < 1/10 000) määratud esinemissagedused tehti peamiselt kindlaks turustamisjärgselt saadud andmete põhjal ja need näitavad pigem teatamise sagedust kui tõelist esinemissagedust.

Järgnevalt on MedDRA organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja raskusastme järgi loetletud raviga seotud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed). Esinemissageduse on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$; väga harv $< 1/10\ 000$ ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>			<i>Candida</i> vohamine, <i>Clostridium difficile</i> vohamine
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	neutropeenia, eosinofiilia, hemoglobiini sisalduse langus	leukopeenia, positiivne Coombsi test	trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia
<u>Immuunsüsteemi häired</u>			ravimipalavik, interstitsiaalne nefriit, anafülaksia, naha vaskuliit
<u>Seedetrakti häired</u>		seedehäired	pseudomembranoosne koliit
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine	bilirubiini sisalduse mööduv suurenemine	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		nahalööve, urtikaaria ja sügelus	multiformne erüteem, toksiline epidermaalnekroolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom, angioneurootiline turse

<u>Neerude ja kuseteede häired</u>			seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, vere uurealämmastiku sisalduse suurenemine ja kreatiniini kliirensi vähenemine (vt lõik 4.4)
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	süstekoha reaktsioonid, mis võivad hõlmata valu ja tromboflebiiti		
<p><i>Valitud kõrvaltoimete kirjeldus</i></p> <p>Tsefalosporiinidele on omane imendumine erütrotsüütide membraani pinnale ja reageerimine ravimivastaste antikehadega, mille tulemusena võib Coombsi test olla positiivne (mis võib häirida vere sobitamist) ja väga harva tekkida hemolüütiline aneemia.</p> <p>Täheldatud on maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiinisalduse mööduvat suurenemist, mis on tavaliselt pöörduv.</p> <p>Valu lihasesisese süste kohas tekib suurema tõenäosusega suuremate annuste manustamisel. Siiski ei ole see tõenäoliselt ravi lõpetamise põhjus.</p>			

Lapsed

Tsefuroksiimnaatriumi ohutusprofiil on lastel ja täiskasvanutel ühesugune.

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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel võivad olla neuroloogilised tagajärjed, sealhulgas entsefalopaatia, krampid ja kooma. Üleannustamishäired võivad tekkida juhul, kui neerukahjustusega patsientidel ei vähendata annust nõuetekohaselt (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tsefuroksiimi sisaldust seerumis saab vähendada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teise põlvkonna tsefalosporiinid, ATC-kood: J01DC02

Toimemehhanism

Tsefuroksiim inhibeerib bakteri rakuseina sünteesi pärast kinnitumist penitsilliini siduvatele valkudele (*penicillin binding proteins*, PBPd). Selle tagajärjel katkeb rakuseina (peptidoglykaani) biosüntees, mis viib bakteriraku lüüsumise ja surmani.

Resistentsusmehhanism

Bakteriaalne resistentsus tsefuroksiimi suhtes võib olla tingitud ühest või enamast järgnevalt kirjeldatud mehhanismist:

- hüdrolüüs beetalaktamaaside poolt, sealhulgas (kuid mitte ainult) laiendatud spektriga

beetalaktamaaside (ESBL) ja Amp-C ensüümide poolt, mis võivad teatud aeroobsetes gramnegatiivsetes bakteriliikides olla indutseeritud või püsivalt derepresseeritud;

- tsefuroksiimi vähenenud afiinsus penitsilliini siduvate valkude suhtes;
- välismembraani läbilaskmatus, mis piirab tsefuroksiimi juurdepääsu penitsilliini siduvatele valkudele gramnegatiivsetes bakterites;
- bakteriaalsed ravimi väljavoolupumbad.

Teiste süstitavate tsefalosporiinide suhtes omandatud resistentsusega mikroorganismid on tsefuroksiimi suhtes arvatavasti resistentsed. Sõltuvalt resistentsusmehhanismist võivad penitsilliinide suhtes omandatud resistentsusega mikroorganismid olla tsefuroksiimi suhtes vähenenud tundlikkusega või resistentsed.

Tsefuroksiimnaatriumi murdepunktid

Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (EUCAST) kindlaks määratud antibakteriaalsete ravimite tundlikkustestide minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid on järgmised:

Mikroorganism	Murdepunktid (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Viide ³	Viide ³
<i>Streptococcus</i> A, B, C ja G	Viide ⁴	Viide ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (muu)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Liigiga mitteseotud murdepunktid ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Tsefalosporiini murdepunktid *Enterobacteriaceae* suhtes teevad kindlaks kõik kliiniliselt olulised resistentsusmehhanismid (sh ESBL ja plasmidi vahendatud AmpC). Mõned beetalaktamaase produtseerivad tüved on nende murdepunktidega tundlikud või vahepealselt tundlikud 3. ja 4. põlvkonna tsefalosporiinide suhtes ning nendest tuleb teatada, kui need avastatakse, st ESBL-i olemasolu või puudumine ise ei mõjuta tundlikkuse liigitamist. Paljudes piirkondades on ESBL-i avastamine või iseloomustamine infektsioonikontrolli eesmärgil soovitatav või kohustuslik.

² Murdepunkt on seotud annusega 1,5 g × 3 ning kehtib ainult *E. coli*, *P. mirabilis*'e ja *Klebsiella* spp. puhul

³ Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinide suhtes järeldatakse metitsilliintundlikkuse alusel, välja arvatud tseftasidiim, tsefiksiim ja tseftibuteen, millel ei ole murdepunkte ja mida ei tohiks kasutada stafülokokkinfektsioonide raviks.

⁴ A-, B-, C- ja G-rühma beetahemolüütiliste streptokokkide tundlikkus beetalaktaamide suhtes järeldatakse penitsilliintundlikkuse alusel.

⁵ Murdepunktid kehtivad ööpäevase intravenoosse annuse 750 mg × 3 ja suure annuse vähemalt 1,5 g × 3 kohta.

S = tundlik, R = resistentne.

Mikrobioloogiline tundlikkus

Omandatud resistentsuse levimus võib valitud liikide puhul varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalikke andmeid resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajaduse korral tuleb pöörduda spetsialisti poole, kui resistentsuse kohalik levimus on teada ja ravimi kasulikkus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul küsitav.

Tsefuroksiim toimib tavaliselt järgmiste mikroorganismide vastu *in vitro*.

Tavaliselt tundlikud liigid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliinitundlik) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (<i>viridans</i> 'i rühm)
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

Mikroorganismid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (muu kui <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Algul resistentsed mikroorganismid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Muud:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Metitsilliiniresistentne *S. aureus* on resistentne tsefuroksiimi suhtes.

Tsefuroksiimnaatriumi ja aminoglükosiidantibiootikumide kombinatsiooni aktiivsus *in vitro* on vähemalt aditiivne, mõnikord sünergia tunnustega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast tsefuroksiimi lihasesisest (i.m.) süstimist tervetele vabatahtlikele oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 27...35 µg/ml 750 mg annuse ja 33...40 µg/ml 1000 mg annuse puhul ning see saavutati 30...60 minuti jooksul pärast manustamist. Pärast 750 mg ja 1500 mg veenisisesest (i.v.) annuse manustamist oli kontsentratsioon seerumis vastavalt ligikaudu 50 ja 100 µg/ml 15 minuti möödudes.

AUC ja C_{max} suurenevad annuse suurendamisel lineaarselt ühekordsete annuste vahemikus 250...1000 mg pärast lihase- ja veenisisesest manustamist. Pärast 1500 mg annuste korduvat veenisisesest manustamist iga 8 tunni järel ei täheldatud tsefuroksiimi kuhjumist tervete vabatahtlike seerumis.

Jaotumine

Sõltuvalt kasutatud määramismetoodikast on seonduvus valkudega 33...50%. Annuste 250...1000 mg lihase- või veenisisesest manustamise järel on keskmine jaotusruumala 9,3...15,8 l/1,73 m². Sagedaste haigustekitajate suhtes minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ületav tsefuroksiimi kontsentratsioon saavutatakse kurgumandlites, ninakõrvalkoobaste kudedes, bronhide limaskestas, luudes, pleuravedelikus, liigesevedelikus, sünoviaalvedelikus, interstitsiaalvedelikus, sapis, rögas ja vesivedelikus. Ajukelmepõletiku korral läbib tsefuroksiim hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Tsefuroksiim ei metaboliseeru.

Eritumine

Tsefuroksiim eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Poolväärtusaeg pärast lihase- või veenisisesest manustamist on ligikaudu 70 minutit. Muutumatul kujul tsefuroksiim eritub peaaegu täielikult (85...90%) uriiniga 24 tunni jooksul pärast manustamist. Suurem osa tsefuroksiimist eritub esimese 6 tunni jooksul. Pärast 250...1000 mg annuste lihase- või veenisisesest manustamist on keskmine renaalne kliirens 114...170 ml/min/1,73 m².

Patsientide erirühmad

Sugu

Pärast 1000 mg tsefuroksiimi naatriumisoola ühekordset veenisisesest boolussüsti puudusid tsefuroksiimi farmakokineetika erinevused meeste ja naiste vahel.

Eakad

Pärast lihase- või veenisisesest manustamist on samaväärse neerufunktsiooniga eakatel ja noorematel patsientidel tsefuroksiimi imendumine, jaotumine ning eritumine sarnased. Et eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega neerufunktsioon halvenenud, peab tsefuroksiimi annust valides olema ettevaatlik ning vajalikuks võib osutada neerufunktsiooni jälgimine (vt lõik 4.2).

Lapsed

Tsefuroksiimi poolväärtusaeg on vastsündinutel gestatsioonivanuse alusel oluliselt pikenenud. Kuid suurematel imikutel (vanuses üle 3 elunädala) ja lastel on poolväärtusaeg 60...90 minutit, mis on sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Neerukahjustus

Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Nagu kõikide selliste antibiootikumide puhul, on märgatavalt halvenenud neerufunktsiooniga (st kreatiniini kliirens < 20 ml/min) patsientidel soovitatav vähendada tsefuroksiimi annust, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist (vt lõik 4.2). Tsefuroksiim on efektiivselt eemaldatav hemo- ja peritoneaaldialüüsi abil.

Maksakahjustus

Et tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu, ei tohiks maksafunktsiooni häired tsefuroksiimi farmakokineetikat mõjutada.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Tsefalosporiinide puhul on kõige tähtsamaks *in vivo* efektiivsusega korrelatsioonis olevaks farmakokineetiliseks-farmakodünaamiliseks indeksiks osutunud protsent manustamisintervallist (%T), mille jooksul seondumata ravimi kontsentratsioon on suurem tsefuroksiimi minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIK) üksikute sihtliikide vastu (st % T > MIK).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud; samas puuduvad andmed, mis viitaksid kartsinogeensele toimele.

Mitmed tsefalosporiinid inhibeerivad rottide uriinis gammaglutamüültranspeptidaasi aktiivsust, kuid tsefuroksiimi puhul on inhibeerimise tase madalam. Sellel võib olla tähtsus kliinilis-laboratoorsete analüüside kõrvalekalletes inimestelusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Tsefuroksiimi ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi aminoglükosiidiga.

Et naatriumbikarbonaadi lahus võib põhjustada ravimilahuse värvuse muutuseid, ei ole nimetatud lahusti kasutamine tsefuroksiimi lahustamiseks soovitatav. Vajaduse korral võib süstevees lahustatud tsefuroksiimi manustada samasse tilgasüsteemi, millesse patsient saab ka naatriumbikarbonaadi infusioonilahust.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 kuni 8 °C, valguse eest kaitstult

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata ära kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada 2 kuni 8 °C juures kuni 24 tundi, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iseloomustus

15 ml viaalid on valmistatud läbipaistvast III tüüpi (Ph. Eur.) klaasist ja suletud kummist korgi ning *flip-off*-tüüpi korgiga.

Pakendi sisu

1, 5, 10 või 100 viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Tabel 4. Lisatavad kogused ja lahuse kontsentratsioonid, mis võivad olla kasulikud juhul, kui annuseid on vaja manustada osade kaupa.

Lisatavad kogused ja lahuse kontsentratsioonid, mis võivad olla kasulikud juhul, kui annuseid on vaja manustada osade kaupa			
<u>Viaali suurus</u>		<u>Lisatava vee kogus (ml)</u>	Tsefuroksiimi ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)**
750 mg	intramuskulaarne	3 ml	216
	intravenoosne boolus	vähemalt 6 ml	116
	veeniinfusioon	vähemalt 6 ml*	116

** *Lahustamise järel saadav tsefuroksiimi lahuse kogus suureneb ravimi teisaldusfaktori tõttu, mille tulemuseks on loetletud kontsentratsioonid (mg/ml).*

Kokkusobivus

Tsefuroksiimnaatriumi (5 mg/ml) võib 5% või 10% ksüliitooli süstelahuses temperatuuril 25 °C säilitada kuni 24 tundi.

Tsefuroksiimnaatrium sobib kokku vesilahustega, mis sisaldavad kuni 1% lidokaiinvesinikkloriidi.

Tsefuroksiimnaatrium sobib kokku järgmiste infusioonilahustega. Ravimi toime säilib kuni 24 tundi toatemperatuuril, kui see on lahustatud järgmistes lahustes:

0,9% naatriumkloriidi süstelahus,

5% glükoosi süstelahus,

0,18% naatriumkloriidi pluss 4% glükoosi süstelahus,

5% glükoosi ja 0,9% naatriumkloriidi süstelahus,

5% glükoosi ja 0,45% naatriumkloriidi süstelahus,

5% glükoosi ja 0,225% naatriumkloriidi süstelahus,

10% glükoosi süstelahus,

10% invertsuhkur süstevees,

Ringeri süstelahus,

Ringeri laktaadilahus,

M/6 naatriumlaktaadi süstelahus,

naatriumlaktaat-liitsüstelahus (Hartmanni lahus).

Tsefuroksiimnaatriumi stabiilsust 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses ja 5% glükoosi süstelahuses ei mõjuta hüdrokortisoonnaatriumfosfaadi olemasolu.

Samuti on leitud, et tsefuroksiimnaatrium on toatemperatuuril 24 tundi kokkusobiv, kui see segatakse veeniinfusiooniks järgmiste lahustega:

Hepariin (10 ja 50 ühikut ml) 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses; kaaliumkloriid (10 ja 40 mEqL) 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Süstelahuse valmistamise juhend

Cefuroxime Sandoz 750 mg süste- või infusioonilahuse ja süstesuspensiooni pulber, intramuskulaarseks süstimiseks: Lisa 3 ml süstevett või 1,0% lidokaiinilahust Cefuroxime Sandoz 750 mg süstelahuse ja süstesuspensiooni pulbrile. Homogeense suspensiooni saamiseks loksuta ettevaatlikult.

Cefuroxime Sandoz 750 mg süste- või infusioonilahuse ja süstesuspensiooni pulber, intravenoosseks süstimiseks: Cefuroxime Sandoz 750 mg süstelahuse ja süstesuspensiooni pulber lahustada vastavalt vähemalt 6 ml süsteveega, 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosilahusega. Selge lahuse saamiseks loksutada ettevaatlikult.

Tähelepanu! Antibiootikume ei tohi lisada tavalistele infusioonilahustele. Suuremat osa infusioonilahustest manustatakse 6...8 tunni jooksul ning see on antibiootikumravi teostamise aspektist ebaotstarbekas. Tsefuroksiimi tuleks manustada lühikese aja jooksul (30 minutit).

Lahustatuna intramuskulaarseks või intravenoosseks süsteks, annab valge kuni peaaegu valge pulber vastavalt värvitu kuni kergelt kollase suspensiooni või värvitu kuni pruunikas-kollase lahuse.

Sarnaselt kõigi parenteraalselt manustatavate ainetega, tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida valmislahust/-suspensiooni lahustumatute osakeste esinemise ja värvumise osas. Valmislahus peab olema selge. Ühekordseks kasutamiseks. Ülejäänud lahus tuleb ära visata.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

512506

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2018