

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cefuroxime MIP 750 mg, süstelahuse pulber
Cefuroxime MIP 1500 mg, süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Cefuroxime MIP 750 mg süstelahuse pulber:
Üks viaal sisaldab tsefuroksiimnaatriumi, mis vastab 750 mg tsefuroksiimile.
Üks viaal sisaldab 42 mg naatriumi.

Cefuroxime MIP 1500 mg süste-/infusioonilahuse pulber:
Üks viaal sisaldab tsefuroksiimnaatriumi, mis vastab 1500 mg tsefuroksiimile.
Üks viaal sisaldab 83 mg naatriumi.

INN. *Cefuroximum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

750 mg: süstelahuse pulber
1500 mg: süste-/infusioonilahuse pulber
Valge kuni peaaegu valge pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefuroksiim on näidustatud järgnevate infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, kaasa arvatud vastsündinud (alates sünnist) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tabel: Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga \geq 40 kg

Näidustus	Annus
Olmetekkene pneumoonia ja kroonilise bronhiidi ägenemine	750 mg iga 8 tunni järel (intravenoosselt või intramuskulaarselt)
Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipelas 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. Sellele lisaks võib manustada kaks 750 mg annust (intramuskulaarselt) 8 tunni ja 16 tunni möödudes.
Infektsioonide profülaktika seoses südameveresoonekonna ja söögitoru operatsioonidega	1,5 g koos anesteesia induktsiooniga, mille 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	intravenoosselt 30...100 mg/kg ööpäevas, jagatuna 3 või 4 väiksemaks annuseks; enamike infektsioonide puhul on sobivaks annuseks 60 mg/kg ööpäevas	intravenoosselt 30...100 mg/kg ööpäevas, jagatuna 2 või 3 väiksemaks annuseks (vt lõik 5.2)
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh püelonefriit		
Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipelas ja haavainfektsioonid		
Intraabdominaalsed infektsioonid		

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Tabel 3: Cefuroxime MIP'i soovitatavad annused neerufunktsiooni kahjustuse korral

Kreatiniini kliirens	$T_{1/2}$ (tunnid)	Annus (mg)
$> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	1,7...2,6	Tavalise annuse (750 mg...1,5 g kolm korda ööpäevas) vähendamine ei ole vajalik.
$10...20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	4,3...6,5	750 mg kaks korda ööpäevas
$< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	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; lisaks parenteraalsele manustamisele võib tsefuroksiimnaatriumi lisada peritoneaaldialüüsi vedelikku (tavaliselt 250 mg iga 2 liitri dialüüsivedeliku kohta)
Neerupuudulikkusega patsiendid, kes saavad intensiivraviosakonnas pidevat	7,9...12,6 (CAVH)	750 mg kaks korda ööpäevas; väikese läbilaskvusega (<i>low-flux</i>) hemofiltratsiooni

arteriovenoosset hemodialüüsi (CAVH) või suure läbilaskvusega (<i>high-flux</i>) hemofiltratsiooni (HF)	1,6 (HF)	puhul järgida neerufunktsiooni häirete korral soovitatavaid annuseid
---	----------	--

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Manustamisviis

Cefuroxime MIP'i süstitakse otse veeni 3...5 minuti jooksul või manustatakse 30...60 minutit kestva veeniinfusiooni teel või sügava lihasesisese süstena. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tsefuroksiimi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus tsefalosporiinantibiootikumide suhtes.

Anamneesis raske ülitundlikkusreaktsioon (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 tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone. Raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb ravi tsefuroksiimiga otsekohe katkestada ja alustada sobiva raviga.

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 tsefalosporiinantibiootikumide manustamisel peab olema ettevaatlik, kui patsiendid saavad samaaegset ravi tugevatoimeliste diureetikumide (nt furosemiid) või aminoglükosiididega.

Selliste kombinatsioonide kasutamisel on kirjeldatud neerukahjustuse teket. Neerufunktsiooni tuleb jälgida eakatel ning 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 selle järgselt (vt lõik 4.8). Kaaluda tuleb tsefuroksiimravi lõpetamist ja alustada spetsiifilist ravi *Clostridium difficile* vastu. Peristaltikat pärssivaid ravimeid kasutada ei tohi.

Intraabdominaalsed infektsioonid

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

Intrakameraalne kasutamine ja silma kahjustused

Cefuroxime MIP'i ei ole ette nähtud intrakameraalseks kasutamiseks.

Intravenoosseks/intramuskulaarseks manustamiseks näidustatud tsefuroksiimnaatriumi manustamise järgselt intrakameraalselt 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.

Mõju diagnostilistele testidele

Tsefuroksiimi kasutamisel tekkinud positiivne Coombsi test võib häirida vere sobivuse määramist (vt lõik 4.8).

Täheldada võib väheseid kõrvalekaldeid vase reduktsiooni meetodite kasutamisel (Benedicti-, Fehlingi test, Clinitest). Siiski ei tohiks see anda valepositiivset tulemust, nagu võib täheldada mõnede teiste tsefalosporiinide puhul.

Kuna ferritsüaniidtest võib anda valenegatiivse tulemuse, on tsefuroksiimnaatriumi saavatel patsientidel soovitatav vere/plasma glükoosisisalduse määramiseks kasutada glükoosi oksüdaasi- või heksokinaasi meetodit.

Tähtis teave abiainetete kohta

See ravim sisaldab vastavalt 42 mg naatriumi 750 mg annuse kohta ja 83 mg naatriumi 1500 mg annuse kohta, mis on võrdne 2,1%-ga ja 4,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

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 furosemiid) või potentsiaalselt nefrotoksilisi ravimeid (nt aminoglükosiidantibiootikumid), kuna selliste kombinatsioonide kasutamisel ei saa välistada neerufunktsiooni häirete teket.

Muud koostoimed

Vere/plasma glükoosisisalduse määramine: palun 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 piiratud hulgal andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud tsefuroksiimi kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ravi Cefuroxime MIP'iga tohib rasedatele määrata ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab sellega seotud riskid.

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

Imetamine

Tsefuroksiim eritub väikestes kogustes rinnapiima. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole oodata kahjulikke toimeid, kuigi ei saa välistada kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsiooni tekkeriski. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või katkestada/loobuda ravist tsefuroksiimiga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsefuroksiimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Kuid teadaolevate kõrvaltoimete põhjal ei mõjuta tsefuroksiim tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on neutropeenia, eosinofiilia, mööduv maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiinisalduse tõus, eriti kaasuva maksahaigusega patsientidel, kuid puuduvad tõendid maksakahjustuse kohta, ning süstekoha reaktsioonid.

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatud esinemissageduse kategooriad on hinnangulised, kuna enamike reaktsioonide puhul puuduvad sobivad andmed esinemissageduse arvutamiseks. Lisaks võib tsefuroksiimnaatriumiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus varieeruda sõltuvalt näidustusest.

Kliinilistest uuringutest saadud andmeid kasutati väga sageli kuni harva esinenud kõrvaltoimete esinemissageduse määramiseks. Kõikide teiste kõrvaltoimete (st nende, mille esinemissagedus on <1/10000) esinemissagedused tehti kindlaks peamiselt turuletulekujärgsete andmete põhjal ning need näitavad pigem teatamise sagedust kui tõelist esinemissagedust.

Järgnevalt on MedDRA organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja raskusastme järgi loetletud raviga seotud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed). Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$; väga harv $< 1/10000$ ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			<i>Candida</i> vohamine, <i>Clostridium difficile</i> vohamine
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia, eosinofiilia, hemoglobiinisalduse langus	leukopeenia, positiivne Coombsi test	trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			ravimipalavik, interstitsiaalne nefriit, anafülaksia, kutaanne vaskuliit
Seedetrakti häired		seedehäired	pseudomembranoosne koliit
Maksa ja sapiteede häired	maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine	bilirubiinisalduse mööduv suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve, urtikaaria ja sügelus	multiformne erüteem, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom, angioneurootiline turse
Neerude ja kuseteede häired			kreatiniinisalduse tõus seerumis, ureaalämmastiku sisalduse tõus veres ja kreatiniini kliirensi vähenemine (vt lõik 4.4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	süstekoha reaktsioonid, mis võivad olla valu ja tromboflebiit		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsefalosporiinidele on omane absorbeerumine erütrotsüütide membraanile ja reageerivad ravimivastaste antikehadega, mille tulemusena võib Coombsi test olla positiivne (mis võib häirida vere sobitamist) ja väga harva tekkida hemolüütiline aneemia.

Täheldatud on mööduvat maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiinisalduse tõusu seerumis, mis on tavaliselt pöörduv.

Valu lihasesisese süste kohas tekib suurema tõenäosusega suuremate annuste manustamisel. Siiski ei ole see tõenäoliselt ravi lõpetamise põhjus.

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, krambid ja kooma. Üleannustamisnähud 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*, PBP-d). Selle tagajärjel katkeb rakuseina (peptidoglükaan) biosüntees, mis viib bakteriraku lüüsumise ja surmani.

PK/PD suhe

Efektiivsus on määratletud peamiselt toimeaja pikkusega, mille vältel ravimi sisaldus ületab minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni vastava patogeeni jaoks.

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

Teiste süstitavate tsefalosporiinide suhtes resistentsuse omandanud mikroorganismid on arvatavasti resistentsed tsefuroksiimi suhtes. Sõltuvalt resistentsusmehhanismist võivad omandatud penitsilliin-resistentsusega mikroorganismid olla tsefuroksiimi suhtes vähenenud tundlikkusega või resistentsed.

Murdepunktid

Euroopa Antibakteriaalsete Ravimite Tundlikkuse Testimise Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) murdepunktid on järgmised:

Mikroorganism	Tundlik	Resistentne
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹ <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. ja <i>P. mirabilis</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Viide ²	Viide ²
<i>Streptococcus</i> grupid A,B,C ja G	Viide ³	Viide ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Viridans</i> grupi streptokokid	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
PK/PD (Liigiga mitteseotud) murdepunktid	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

1 Murdepunktid on seotud suure annusega (1,5 g x 3)

2 Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinide suhtes järeldatakse tsefoksitiintundlikkuse alusel, välja arvatud tsefiksiim, tseftasidiim, tseftasidiim-avibaktaam, tseftibuteen ja tseftolosaan-tasobaktaam, millel ei ole murdepunkte ja mida ei tohiks kasutada stafülokokkinfektsioonide raviks.

3 A-, B-, C- ja G-grupi streptokokkide tundlikkus tsefalosporiinidele tuletatakse tundlikusest bensüülpenitsilliinile.

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. Vajadusel tuleb pöörduda spetsialisti poole, kui resistentsuse kohalik levimus on teada ja ravimi kasulikkus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

Tsefuroksiim *in vitro* toimib tavaliselt järgmiste mikroorganismide vastu.

Tavaliselt tundlikud liigid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliintundlik) ^s <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (<i>viridans</i> grupp)
<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.
Algselt 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.

\$ Kõik metitsilliinresistentsed *S. Aureus*'ed on resistentsed tsefuroksiimi suhtes.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tervetele vabatahtlikele tsefuroksiimi lihasesisesel süstimisel oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 27...35 mikrogrammi/ml 750 mg annuse ja 33...40 mikrogrammi/ml 1000 mg annuse puhul ning see saavutati 30...60 minuti jooksul pärast manustamist. Pärast 750 mg ja 1500 mg veenisese annuse manustamist olid kontsentratsioonid seerumis vastavalt ligikaudu 50 ja 100 mikrogrammi/ml 15 minuti möödudes.

Annuse suurendamisel suurenevad AUC ja C_{max} lineaarselt kui ühekordseid annuseid manustatakse vahemikus 250...1000 mg lihase- ja veenisiseselt. Tervete vabatahtlike seerumis ei täheldatud tsefuroksiimi kuhjumist 1500 mg annuste korduval veenisisesel manustamisel iga 8 tunni järel .

Jaotumine

Sõltuvalt kasutatud määramismetoodikast on seonduvus valkudega 33...50%. Annuste 250...1000 mg lihase- või veenisese manustamise järgselt 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 veenisest manustamist on ligikaudu 70 minutit. Tsefuroksiim eritub uriiniga muutumatul kujul peaaegu täielikult (85...90%) 24 tunni jooksul pärast manustamist. Suurem osa tsefuroksiimist eritub esimese 6 tunni jooksul. Pärast 250...1000 mg annuste lihase- või veenisest manustamist on keskmine renaalne kliirens 114...170 ml/min/1,73 m².

Patsientide erigrupid

Sugu

Tsefuroksiimi farmakokineetika meestel ja naistel 1000 mg tsefuroksiimi naatriumisoola ühekordse veenisisesse boolussüsti järgselt ei erinenud.

Eakad

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

Lapsed

Vastsündinutel on tsefuroksiimi poolväärtusaeg oluliselt pikenenud vastavalt gestatsioonivanusele. Kuid vanematel 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 kreatiini 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

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

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Tsefalosporiinide puhul kõige tähtsamaks *in vivo* efektiivsusega korrelatsioonis olevaks farmakokineetiliseks-farmakodünaamiliseks indeksiks üksikutele sihtliikidele on osutunud protsent manustamisintervallist (%T), mille jooksul seondumata ravimi kontsentratsioon on kõrgem tsefuroksiimi minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIC) (st %T>MIC).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning 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 kõrvalekallete tekkimisel inimeste kliinilis-laboratoorseses analüüsides .

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ja muude süste- või infusioonilahustega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Tsefuroksiimi ei tohi segada aminoglükosiidiga.

Tsefuroksiimi segamine naatriumbikarbonaadi lahusega mõjutab märgatavalt ravimilahuse värvust. Seega ei ole nimetatud lahusti kasutamine tsefuroksiimi lahustamiseks soovitatav. Vajadusel võib süstevees lahustatud tsefuroksiimi manustada samasse ülekandesüsteemi, millega patsient saab ka naatriumbikarbonaadi infusioonilahust.

Informatsiooni sobivate lahuste kohta vt lõigust 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Valmislahuse kõlblikusaeg

Valmislahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril 25° C ja 12 tundi temperatuuril 5° C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmislahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Cefuroxime MIP 750 mg süstelahuse pulber

15 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud klorobutüülkummist korgi ning *flip-off* kattega.

Cefuroxime MIP 1500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

50 ml ja 100 ml läbipaistvast II tüüpi klaasist viaali, mis on suletud klorobutüülkummist korgi ning *flip-off* kattega.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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			
Viaali suurus		Lisatava vee kogus (ml)	Tsefuroksiimi ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)**
750 mg	intramuskulaarne	3 ml	216
	intravenoosne boolus	vähemalt 6 ml	116
	intravenoosne infusioon	vähemalt 6 ml	116
1500 mg	intramuskulaarne	6 ml	216
	intravenoosne boolus	vähemalt 15 ml	94
	intravenoosne infusioon	15 ml*	94

* Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb lisada 50 või 100 ml sobivale infusioonivedelikule (vt teave sobivuse kohta allpool)

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

Süstelahuse valmistamine

Lahuse valmistamiseks lahustatakse Cefuroxime MIP 750 mg vähemalt 6 ml süstevees, Cefuroxime MIP 1500 mg vähemalt 15 ml süstevees.

Intravenoosne süst tuleb teha aeglaselt, 3...5 minuti jooksul.

Infusioonilahuse valmistamine

Lühiajaliseks infusiooniks lahustatakse Cefuroxime MIP 1500 mg 50 ml süstevees, isotoonilises naatriumkloriidi lahuses või 5% glükoosilahuses ning manustatakse ligikaudu 20 minuti jooksul. Cefuroxime MIP 1500 mg võib lahustada ka 100 ml isotoonilises naatriumkloriidi lahuses või 5% glükoosilahuses aeglaselt manustamiseks ligikaudu 60 minuti jooksul.

Intramuskulaarne süst

Lisada 3 ml süstevett Cefuroxime MIP 750 mg viaalile või 6 ml süstevett Cefuroxime MIP 1500 mg viaalile.

Selleks et vältida valu, mida võib põhjustada süstelahuse maht, mitte süstida rohkem kui 5 ml ühte süstekohta.

Sobivus intravenoosete lahustega

Järgmised lahustid sobivad lahuse valmistamiseks:

- - süstevesi
- - 5% glükoosilahus
- - füsioloogiline naatriumkloriidi lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on kollakat kuni pruunikat värvi. Värvide erinevus ja intensiivsus ei mõjuta ohutust ja tõhusust.

Sarnaselt kõigi parenteraalselt manustatavate ravimitega, tuleb enne manustamist manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas. Valmislahus sobib kasutamiseks ainult siis, kui on selge ja osakestevaba.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel

Saksamaa

Telefon: 0049 (0) 6842 9609 0

Faks: 0049 (0) 6842 9609 355

8. MÜÜGILOA NUMBRID

750 mg: 805713

1500 mg: 805813

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.12.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2018