

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinacef 750 mg süste- või infusioonilahuse pulber

Zinacef 1,5 g süste- või infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süste- või infusioonilahuse pulber viaalis sisaldab 750 mg või 1,5 g tsefuroksiimi (tsefuroksiimnaatriumina).

INN. *Cefuroximum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

<u>Zinacef'i tugevus</u>	<u>Naatriumisisaldus</u> <u>viaalis</u>
750 mg	42 mg
1,5 g	83 mg

3. RAVIMVORM

750 mg, 1,5 g süste- või infusioonilahuse pulber

Süste- või infusioonilahuse pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zinacef on näidustatud järgnevalt loetletud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel, kaasa arvatud vastsündinutel (alates sünnist) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

- Olmetekkene pneumoonia.
- Kroonilise bronhiidi ägenemine.
- Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh põelonefriit.
- Pehme kude infektsioonid: tselluliit, erüsipelas 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 täiendavate sobivate antibakteriaalsete ravimitega.

Järgida tuleb antibakteriaalsete ravimite kasutamise ametlikke juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tabel 1. Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Näidustus	Annus
Olmetekkene pneumoonia ja kroonilise	750 mg iga 8 tunni järel

bronhiidi ägenemine	(intravenoosselt või intramuskulaarselt)
Pehme kudede infektsioonid: tselluliit, erüsiipelas ja haavainfektsioonid	
Intraabdominaalsed infektsioonid	
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh põelonefriit	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 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 väiksemaks annuseks jagatuna; enamike infektsioonide puhul on sobivaks annuseks 60 mg/kg ööpäevas	30...100 mg/kg ööpäevas (intravenoosselt), manustatuna 2 või 3 väiksemaks annuseks jagatuna (vt lõik 5.2)
Tüsistunud kuseteede infektsioonid, sh põelonefriit		
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 Zinacef'i annust vähendada, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist.

Tabel 3. Zinacef'i 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; lisaks parenteraalsele manustamisele võib tsefuroksiimnaatriumi lisada peritoneaaldialüüsi vedelikku (tavaliselt 250 mg iga 2 liitri dialüüsivedeliku kohta).
Neerupuudulikkusega patsiendid,	7,9...12,6	750 mg kaks korda ööpäevas; väikese läbilaskega

kes saavad intensiivraviosakonnas pidevat arteriovenooset hemodialüüsi (CAVH) või suure läbilaskega (<i>high-flux</i>) hemofiltratsiooni (HF)	(CAVH) 1,6 (HF)	(<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

Zinacef'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 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 otsekohe katkestada ja kasutusele 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 tsefalosporiinantibiootikumide 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 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 järgselt (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 poolt 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.

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

Tähtis teave abiainetete kohta

Zinacef'i süste- ja infusioonilahuse pulber sisaldab naatriumi. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsefuroksiim võib mõjutada soole mikrofloorat, põhjustades östrogeenide väiksemat tagasiimendumist ja kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide toime vähenemist.

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), 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 andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei ole näidanud tsefuroksiimi kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ravi Zinacef'iga tohib rasedatele määrata ainult juhul, kui ravist saadav kasu 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 sagedasemad kõrvaltoimed on neutropeenia, eosinofiilia, maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiinisisalduse mööduv suurenemine, eriti olemasoleva 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. Kõikidele teistele kõrvaltoimetele (st nendele, mille esinemissagedus on $<1/10,000$) määratud esinemissagedused tehti peamiselt kindlaks turuletuleku järgsete 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
<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	bilirubiinisisalduse mööduv suurenemine	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		nahalööve, urtikaaria ja sügelus	multiformne erüteem, toksiline epidermaalnekroolüüs ja Stevens-Johnsoni sündroom, angioneurootiline turse
<u>Neerude ja kuseteede</u>			seerumi kreatiniinisisalduse

<u>häired</u>			suurenemine, vere uurealämmastiku taseme tõus ja kreatiniini kliirensi vähenemine (vt lõik 4.4)
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	süstekoha reaktsioonid, mis võivad hõlmata valu ja tromboflebiiti		
<i>Valitud kõrvaltoimete kirjeldus</i> 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. Täheldatud on maksaensüümide aktiivsuse või bilirubiinisalduse mööduvat suurenemist, 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.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel võivad olla neuroloogilised tagajärjed, sealhulgas entsefalopaatia, krambid 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 (peptidoglükaani) 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 arvatavasti resistentsed tsefuroksiimi suhtes. Sõltuvalt resistentsusmehhanismist võivad penitsilliinide suhtes omandatud resistentsusega mikroorganismid olla tsefuroksiimi suhtes vähenenud tundlikkusega või resistentsed.

Tsefuroksiimnaatriumi murdepunktid

Euroopa Komisjoni poolt antibakteriaalsete ravimite tundlikkustestide (*Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) kohta kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) 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 olemasolu või puudumine ise ei mõjuta tundlikkuse liigitamist. Paljudes piirkondades on ESBL avastamine või iseloomustamine soovitatav või kohustuslik infektsioonikontrolli eesmärgil.

² Murdepunkt on seotud annusega 1,5 g x 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-grupi beeta-hemolüütiliste streptokokkide tundlikkus beetalaktaamide suhtes järeldatakse penitsilliintundlikkuse alusel.

⁵ Murdepunktid kehtivad ööpäevase intravenoosse annuse 750 mg x 3 ja suure annuse vähemalt 1,5 g x 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. Vajadusel tuleb pöörduda spetsialisti poole, kui resistentsuse kohalik levimus on teada ja ravimi kasulikkus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

Tsefuroksiim toimib tavaliselt järgmiste mikroorganismide vastu *in vitro*.

Tavaliselt tundlikud liigid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliintundlik) \$
<i>Streptococcus pyogenes</i>

<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans 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.

\$ Metitsilliinresistentne *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 veenisisese (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 veenisisest manustamist. Pärast 1500 mg annuste korduvat veenisisest 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 veenisisese 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 veenisisest manustamist on ligikaudu 70 minutit. Muutumatul kujul tsefuroksiim on peaaegu täielikult (85...90%) uriiniga eritunud 24 tunni jooksul pärast manustamist. Suurem osa tsefuroksiimist eritub esimese 6 tunni jooksul. Pärast 250...1000 mg annuste lihase- või veenisisest manustamist on keskmine renaalne kliirens 114...170 ml/min/1,73 m².

Patsientide erigrupid

Sugu

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

Eakad

Pärast lihase- või veenisisest 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

Tsefuroksiimi poolväärtusaeg on oluliselt pikenenud vastsündinutel vastavalt gestatsioonivanusele. 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

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

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 kõrgem tsefuroksiimi minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIC) üksikute sihtliikide vastu (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 kliinilis-laboratoorsete analüüside kõrvalkalletes inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ei ole.

6.2 Sobimatus

Zinacef'i ei tohi segada ühes süstlas aminoglükosiididega. Zinacef'i lahjendamiseks ei soovitata kasutada naatriumvesinikkarbonaadi lahust.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Temperatuuril kuni 25°C, valguse eest kaitstult.

Zinacef'i toime süstelahusena säilib 5 tundi temperatuuril kuni 25°C ning 48 tundi külmkapis.

Zinacef'i toime infusioonilahusena säilib: vt. lõik 6.6.

Säilitamisel võib Zinacef'i lahuste värvus mõningal määral tugevneda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süste- või infusioonilahuse pulber 750 mg viaalis. Pakendis on üks viaal.

Süste- või infusioonilahuse pulber 1,5 g viaalis. Pakendis on üks viaal.

Pulber on läbipaistvas I või III tüüpi klaasviaalis.

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 süste- või infusioonilahuse pulber			
750 mg	intramuskulaarne	3 ml	216
	intravenoosne boolus	vähemalt 6 ml	116
	veeniinfusioon	vähemalt 6 ml	116
1,5 g süste- või infusioonilahuse pulber			
1,5 g	intramuskulaarne	6 ml	216
	intravenoosne boolus	vähemalt 15 ml	94
	veeniinfusioon	15 ml*	94

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

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

Kokkusobivus

15 ml süsteveega lahustatud 1,5 g tsefuroksiimnaatriumi võib lisada metronidasooli süstelahusele (500 mg/100 ml) ning mõlemad säilitavad oma toime kuni 24 tunni jooksul temperatuuril alla 25°C. 1,5 g tsefuroksiimnaatriumi on kokkusobiv 1 g (15 ml-s) või 5 g (50 ml-s) aslotsilliiniga kuni 24 tundi temperatuuril 4°C või 6 tundi temperatuuril alla 25°C.

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

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 hüdrokortisoon-naatriumfosfaadi 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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd.,
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex TW8 9GS,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

750 mg: 226198
1,5 g: 226298

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.10.1998/31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2014