

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinnat, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Zinnat, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Zinnat, 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zinnat 250 mg, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tablett sisaldab 250 mg või 500 mg tsefuroksiimi (tsefuroksiimaksetiilina).

Zinnat 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid
Suspensioonigraanulid 50 ml või 100 ml suspensiooni valmistamiseks, valmis suspensioon sisaldab 25 mg/ml tsefuroksiimi (tsefuroksiimaksetiilina).

INN. *Cefuroximum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Zinnat 250 mg, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Õhukese polümeerikattega tablett.
Tabletid on valged õhukese polümeerikattega kapslikujulised tabletid, mille üks külg on sile ja teisele küljele on pressitud „GXES7“ (250 mg) või „GXEG2“ (500 mg).

Zinnat 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid
Suukaudse suspensiooni graanulid.
Graanulid on valged või kergelt kollakat värvi. Valmis suspensioon on valge või kergelt kollakas.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefuroksiimaksetiil on näidustatud järgnevate infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel alates 3. elukuust (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

- Äge streptokokktonsilliit ja –farüingiit.
- Äge bakteriaalne sinusiit.
- Äge keskkõrvapõletik.
- Kroonilise bronhiidi ägenemine.
- Tsüstiit.
- Püelonefriit.
- Naha- ja pehmete kudede tüsistumata infektsioonid.
- Puukborrelioosi varane staadium.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravikuur kestab tavaliselt seitse päeva (võib ulatuda viiest kümne päevani).

Tabel 1. Täiskasvanud ja lapsed (≥ 40 kg)

Näidustus	Annustamine
Äge tonsilliit ja farüngiit, äge bakteriaalne sinusiit	250 mg kaks korda ööpäevas
Äge keskkõrvapõletik	500 mg kaks korda ööpäevas
Kroonilise bronhiidi ägenemine	500 mg kaks korda ööpäevas
Tsüstiit	250 mg kaks korda ööpäevas
Püelonefriit	250 mg kaks korda ööpäevas
Naha- ja pehmete kudede tüsistumata infektsioonid	250 mg kaks korda ööpäevas
Puukborrelioos	500 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul (vahemik 10...21 päeva)

Tabel 2. Lapsed (< 40 kg)

Näidustus	Annustamine
Äge tonsilliit ja farüngiit, äge bakteriaalne sinusiit	10 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 125 mg kaks korda ööpäevas
Keskkõrvapõletikuga või (kui see on sobiv) raskemate infektsioonidega 2-aastased või vanemad lapsed	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas
Tsüstiit	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas
Püelonefriit	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas 10...14 päeva jooksul
Naha- ja pehmete kudede tüsistumata infektsioonid	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas
Puukborrelioos	15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul (vahemik 10...21 päeva)

Puudub Zinnat'i kasutamise kogemus alla kolme kuu vanustel lastel.

Tsefuroksiimaksetiili tabletid ja tsefuroksiimaksetiili suukaudse suspensiooni graanulid ei ole bioekvivalentsed ning nende annused (milligrammides) ei ole üks-ühele asendatavad (vt lõik 5.2).

Zinnat, 25 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid

Imikutel (alates 3 kuu vanusest) ja lastel kehakaaluga alla 40 kg võib olla eelistatav kohandada annust kehakaalu või vanuse järgi. Annus imikutele ja lastele vanuses 3 kuud kuni 18 aastat on enamike infektsioonide puhul 10 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 250 mg ööpäevas.

Keskkõrvapõletiku või raskemate infektsioonide puhul on soovitatav annus 15 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 500 mg ööpäevas.

Järgnevas kahes tabelis, mis on jaotatud vanuserühmade järgi, on toodud lihtsustatud manustamise juhised suspensiooni koguse (mõõtlusikatäis = 5 ml) järgi.

Tabel 3. 10 mg/kg annus enamike infektsioonide raviks

Vanus	Annus (mg) kaks korda ööpäevas	Kogus annuse kohta (ml)
-------	-----------------------------------	-------------------------

		125 mg	250 mg
3...6 kuud	40...60	2,5	-
6 kuud...2 aastat	60...120	2,5...5	-
2...18 aastat	125	5	2,5

Tabel 4. 15 mg/kg annus keskkõrvapõletiku ja raskemate infektsioonide raviks

Vanus	Annus (mg) kaks korda ööpäevas	Kogus annuse kohta (ml)	
		125 mg	250 mg
3...6 kuud	60...90	2,5	-
6 kuud...2 aastat	90...180	5...7,5	2,5
2...18 aastat	180...250	7,5...10	2,5...5

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole tsefuroksiimaksetiili ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Väljendunud neerufunktsiooni häirega patsientidel on soovitatav tsefuroksiimi annust vähendada, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist. Tsefuroksiim on efektiivselt eemaldatav dialüüsi teel.

Tabel 5. Zinnat'i soovitatavad annused neerukahjustuse korral

Kreatiniini kliirens	T _{1/2} (tunnid)	Soovitavad annused
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4...2,4	annuse korrigeerimine ei ole vajalik (tavaline annus 125...500 mg kaks korda ööpäevas)
10...29 ml/min/1,73 m ²	4,6	tavaline üksikannus iga 24 tunni järel
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	tavaline üksikannus iga 48 tunni järel
Hemodialüüsi saavad patsiendid	2...4	iga dialüüsi lõpus tuleb manustada lisaks tavaline üksikannus

Maksakahjustus

Puuduvad andmed maksakahjustusega patsientide kohta. Kuna tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu, ei ole maksafunktsiooni häirete korral oodata mõju tsefuroksiimi farmakokineetikale.

Manustamisviis

Suukaudne

Zinnat, 250 mg, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Zinnat'i tablette manustatakse pärast sööki, et tagada optimaalne imendumine.

Zinnat'i tablette ei tohi purustada, mistõttu need ei sobi patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama. Lastel võib kasutada Zinnat'i suukaudset suspensiooni.

Zinnat, 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

Optimaalse imendumise tagamiseks tuleb tsefuroksiimaksetiili suspensiooni manustada koos toiduga.

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

Eriti ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on tekkinud allergiline reaktsioon penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes, sest esineb ristuva allergia oht. Nagu kõikide beetalaktaamantibiootikumide puhul, on kirjeldatud tõsiseid 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.

Jarisch-Herxheimeri reaktsioon

Tsefuroksiimaksetiili puukborrelioosi raviks kasutamise järgselt on täheldatud Jarisch-Herxheimeri reaktsiooni. See on otseselt tingitud tsefuroksiimaksetiili bakteritsiidsest toimest puukborrelioosi põhjustavatele bakteritele (spiroheet *Borrelia burgdorferi*). Patsiente tuleb teavitada, et seda esineb sageli ning see on puukborrelioosi antibiootikumravi tavaliselt iselimeeruv tagajärg (vt lõik 4.8).

Mittetundlike mikroorganismide vohamine

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

Peaaegu kõigi antibiootikumide (kaasa arvatud 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 (vt lõik 4.8).

Mõju diagnostilistele testidele

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

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

Tähtis teave abiainetega kohta

Zinnat, 250 mg, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Zinnat'i tabletid sisaldavad parabeene, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (võimalikud hilist tüüpi reaktsioone).

Zinnat, 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

Tsefuroksiimaksetiili suspensiooni graanulite sahharoosisisaldusega tuleb arvestada diabeetikute ravimisel ning anda asjakohaseid nõuandeid.

5 ml annus sisaldab 2,3 g sahharoosi.

Tsefuroksiimaksetiili suspensioon sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Seetõttu tuleb suspensiooni ettevaatlikult kasutada fenüülketonuuriaga patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Maohappesust vähendavad ravimid võivad põhjustada tsefuroksiimaksetiili biosaadavuse vähenemist võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga ning üldiselt ei esine sellisel juhul ka toidu ravimi imendumist soodustavat toimet.

Tsefuroksiimaksetiil 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 suurenevad märkimisväärselt tsefuroksiimi maksimaalne plasmakontsentratsioon, kontsentratsioonikõvera alune pindala ja eliminatsiooni poolväärtusaeg.

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 kahjulikku toimet rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Ravi Zinnat'iga tohib rasedatele määrata ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab sellega seotud riskid.

Imetamine

Tsefuroksiim eritub väikestes kogustes rinnapiima. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole kahjulikke toimeid oodata, kuigi ei saa välistada kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsiooni riski. Nende toimete tõttu võib olla vaja rinnaga toitmine lõpetada. Arvestada tuleb sensibiliseerumise võimalusega. Tsefuroksiimi tohib imetamise ajal kasutada ainult pärast seda, kui raviarst on hinnanud kasu ja riski suhet.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tsefuroksiimaksetiili toime kohta inimeste fertiilsusele. Reproduktiooniuringud loomad ei ole näidanud mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ent kuna ravim võib põhjustada peeringlust, tuleb patsiente hoiatada, et nad oleksid autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on *Candida* vohamine, eosinofiilia, peavalu, peeringlus, seedetrakti häired ja maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine.

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatud esinemissageduse kategooriad on hinnangulised, kuna enamike reaktsioonide puhul puudusid sobivad andmed (näiteks platseebokontrollitud uuringutest) esinemissageduse arvutamiseks. Lisaks võib tsefuroksiimaksetiiliga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus varieeruda sõltuvalt näidustusest.

Suurtest kliinilistest uuringutest saadud andmeid kasutati väga sageli kuni harva esinenud kõrvaltoimete esinemissageduse määramiseks. Kõikidele teistele kõrvaltoimetele (st nendele, mille

esinemissagedus on <1/10000) määratud esinemissagedused tehti peamiselt kindlaks turuletuleku järgsete andmete põhjal ning need näitavad pigem teatamise sagedust kui tõelist esinemissagedust. Platseebokontrollitud uuringute andmeid ei olnud saadaval. Kui esinemissagedus on arvatud kliiniliste uuringute andmete alusel, põhines see ravimiga seotud (uuringuarsti hinnatud) andmetel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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>	eosinofiilia	positiivne Coombsi test, trombotsütopeenia, leukopeenia (mõnikord väljendunud)	hemolüütiline aneemia
<u>Immuunsüsteemi häired</u>			ravimipalavik, seerumtõbi, anafülaksia, Jarisch-Herxheimeri reaktsioon
<u>Närvisüsteemi häired</u>	peavalu, pearinglus		
<u>Seedetrakti häired</u>	kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	oksendamine	pseudomembranoosne koliit
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine		ikterus (valdavalt kolestaatiline), hepatiit
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		nahalööbed	urtikaaria, sügelus, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalnekroolüüs (eksantemaatiline nekroolüüs) (vt <i>Immuunsüsteemi häired</i>), angioneurootiline turse
<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 mööduvat suurenemist, mis on tavaliselt pöörduv.			

Lapsed

Tsefuroksiimaksetiili ohutusprofiil on lastel ja täiskasvanutel ühesugune.

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

Tsefuroksiimaksetiil hüdrolüüsitakse esteraasensüümide poolt aktiivseks antibiootikumiks tsefuroksiimiks. Tsefuroksiim inhibeerib bakteri rakuseina sünteesi pärast kinnitumist penitsilliini siduvatele valkudele (*penicillin binding proteins*, PBP-d). 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 AmpC 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.

Tsefuroksiimaksetiili murdepunktid

Euroopa Komisjoni poolt antibakteriaalsete ravimite tundlikkustestide (*European Committee on 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> ^{1,2}	≤8	>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>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>1
Liigiga mitteseotud murdepunktid ¹	IE ⁵	IE 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 Ainult tüsistumata kuseteede infektsioonid (tsüstiit) (vt lõik 4.1).

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 ebapiisavad tõendid selle kohta, et vastav liik on ravi hea sihtmärk. Esitada võib MIC-väärtuse koos kommentaariga, kuid ilma kaasuva S- või R-liigitusega.

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 selline, et tsefuroksiimaksetiili kasulikkus vähemalt mõnda tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

In vitro on tsefuroksiim tavaliselt toimiv järgmiste mikroorganismide vastu.

Tavaliselt tundlikud liigid
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliintundlik)* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spiroheedid:</u> <i>Borrelia burgdorferi</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 aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</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.
<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>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<i>Serratia marcescens</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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub tsefuroksiimaksetiil seedetraktist ning see hüdrolüüsitakse seedetrakti limaskestas ja veres kiiresti vereringesse vabanevaks tsefuroksiimiks. Imendumine on optimaalne, kui ravimit manustatakse vahetult pärast sööki.

Pärast tsefuroksiimaksetiili tablettide manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon seerumis (2,9 mikrogrammi/ml 125 mg annuse, 4,4 mikrogrammi/ml 250 mg annuse, 7,7 mikrogrammi/ml 500 mg annuse ja 13,6 mikrogrammi/ml 1000 mg annuse puhul) ligikaudu 2,4 tundi pärast ravimi manustamist koos toiduga. Suspensioonina manustatud tsefuroksiimi imendumise kiirus on tablettidega võrreldes aeglasem, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub hiljem ja on madalam, väiksem on ka süsteemne biosaadavus (4...17% väiksem). Tsefuroksiimaksetiili suukaudne suspensioon ei olnud bioekvivalentne tsefuroksiimaksetiili tablettidega, kui neid testiti tervetel täiskasvanutel ning seetõttu ei ole nende annused (milligrammides) üks-ühele asendatavad (vt lõik 4.2). Suukaudsete annuste vahemikus 125...1000 mg on tsefuroksiimi farmakokineetika lineaarne. 250 mg...500 mg suukaudsete annuste korduva manustamise järgselt tsefuroksiimi kuhjumist ei tekkinud.

Jaotumine

Sõltuvalt kasutatud määramismetoodikast on seonduvus valkudega 33...50%. Pärast tsefuroksiimaksetiili 500 mg tableti ühekordse annuse manustamist 12 tervele vabatahtlikule oli jaotusruumala 50 l (CV%=28%). 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

Poolväärtusaeg on 1...1,5 tundi. Tsefuroksiim eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Renaalne kliirens on 125...148 ml/min/1,73 m².

Patsientide erigrupid

Sugu

Puudusid tsefuroksiimi farmakokineetika erinevused meeste ja naiste vahel.

Eakad

Normaalse neerufunktsiooniga eakate patsientide puhul ei ole erilised ettevaatusabinõud vajalikud, kui annus ei ületa 1 g ööpäevas. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, seetõttu tuleb neil annust kohandada vastavalt neerufunktsioonile (vt lõik 4.2).

Lapsed

Suurematel imikutel (vanuses üle 3 elukuu) ja lastel on tsefuroksiimi farmakokineetika sarnane täiskasvanute omaga.

Puuduvad kliiniliste uuringute andmed tsefuroksiimaksetiili kasutamise kohta lastel vanuses alla 3 elukuu.

Neerukahjustus

Tsefuroksiimaksetiili ohutus ja efektiivsus neerupuudulikkusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Tsefuroksiim eritub peamiselt neerude kaudu. Nagu kõikide selliste antibiootikumide puhul, on märgatavalt halvenenud neerufunktsiooniga (st kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel soovitatav vähendada tsefuroksiimi annust, et kompenseerida ravimi aeglasemat eritumist (vt lõik 4.2). Tsefuroksiim on efektiivselt eemaldatav dialüüsi abil.

Maksakahjustus

Puuduvad andmed maksakahjustusega patsientide kohta. 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 kõrvalekalletes inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Zinnat 250 mg, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos tüüp A
naatriumlaaurüülsulfaat
hüdrogeenitud taimeõli
kolloidne veevaba ränidioksiid
metüülhüdrosüpropüülselluloos
propüleenglükool
metüülparahüdrosübensoaat
propüülparahüdrosübensoaat
OpaSpray White M-1-7120J (sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi (E171), naatriumbensoati (E211), tööstuslikku metüleeritud alkoholi ja puhastatud vett).

Zinnat 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid:

aspartaam
ksantaankummi
kaalium-atsesulfaam

povidoon (K30)
steariinhape
sahharoos
puuviljamaitseaine

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Zinnat 250 mg, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
3 aastat.

Zinnat 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid
2 aastat temperatuuril kuni 30°C.

Valmistatud suspensiooni võib säilitada külmkapis temperatuuril 2°C...8°C 10 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Zinnat 250 mg, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Zinnat 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Graanulitest valmistatud suspensioon tuleb koheselt pärast lahustamist külmkappi asetada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Zinnat 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 10 tk blisterpakendis (Al/PVC/polüamiid).

Zinnat 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 10 tk ja 14 tk blisterpakendis (Al/PVC/polüamiid).

Zinnat 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid 50 ml või 100 ml klaasist pudelis (valmis suspensioon sisaldab 25 mg/ml). Pakendile on juurde lisatud mõõtekork (37 ml) ja mõõtelusikas (5 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Zinnat, 25 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

Valmistamise/manustamise juhised

Enne ravimi manustamist tuleb pudelit alati korralikult loksutada.

Külmkapis (temperatuuril 2...8°C) võib valmis suspensiooni hoida kuni 10 päeva.

Soovi korral võib mitmeannuselisest pudelist võetud Zinnat'i suspensiooni edasi lahjendada külma mahla joogi või piimajoogiga ning manustada kohe.

Suspensiooni valmistamise juhised mitmeannuselistes pudelites

1. Loksutada pudelit, et graanulid üksteise küljest lahti tuleksid. Eemaldada kork ja hermeetiline kile. Kui viimane on kahjustatud või puudub, tuleb ravim tagastada apteeki.
2. Lisada pudelisse sildil või topsil (kui see kuulub pakendisse) näidatud kogus vett. Sulgeda kork.
3. Pöörata pudel ümber ja tugevalt loksutada (vähemalt 15 sekundit).
4. Pöörata pudel õiget pidi ja korralikult loksutada.
5. Panna kohe külmkappi (2...8°C).

6. Annustamissüstla kasutamisel tuleb enne esimese annuse manustamist lasta valmis suspensioonil vähemalt tund aega seista.

Valmis suspensiooni ega graanuleid ei tohi segada kuuma joogiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Zinnat 250 mg tablett: 226498
Zinnat 500 mg tablett: 226598
Zinnat suspensiooni graanulid: 226698

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014