

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Huomautus: Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat komission päätöksen tekohetkellä voimassa oleva versio.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset päivittävät lääkevalmistetta koskevat tiedot vaadittavalla tavalla yhdessä viitejäsenvaltion kanssa. Tästä syystä tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste eivät välttämättä edusta nykyisin voimassa olevaa tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[täytetään kansallisesti]

<u>Zinacefin vahvuus</u>	<u>Yksi injektiopullo sisältää natriumia</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. LÄÄKEMUOTO

250 mg, 750 mg, 1,5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

[täytetään kansallisesti]

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

[täytetään kansallisesti]

250 mg, 750 mg, 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

[täytetään kansallisesti]

750 mg, 1,5 g, 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

[täytetään kansallisesti]

750 mg, 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zinacef on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

- avohoitokeuhkokuume
- kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet
- komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti
- pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot
- vatsaontelon sisäiset tulehdukset (ks. kohta 4.4)
- infektioiden ehkäisy gastrointestinaalisissa (mukaan lukien ruokatorvileikkaukset), ortopedisissa, kardiovaskulaarisissa ja gynekologisissa leikkauksissa (mukaan lukien keisarileikkaus).

Hyvin todennäköisesti anaerobisten mikrobien aiheuttamien infektioiden hoidossa ja ehkäisyssä kefuroksiimi pitäisi yhdistää muiden sopivien antibioottien kanssa.

Virallinen ohjeistus antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä on huomiotava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1. Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Käyttöaihe	Annostus
Avohoitokeuhkokuume ja kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet	750 mg 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot	
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset	
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti	1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon tai lihakseen)
Vaikeat infektiot	750 mg 6 tunnin välein (laskimoon) 1,5 g 8 tunnin välein (laskimoon)
Infektioiden ehkäisy gastrointestinaalisissa, gynekologisissa (mukaan lukien keisarileikkaus) ja ortopedisissa leikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä. Tätä voidaan täydentää kahdella 750 mg annoksella (lihakseen), jotka annetaan 8 ja 16 tunnin kuluttua
Infektioiden ehkäisy kardiovaskulaarisissa ja ruokatorvileikkauksissa	1,5 g anestesian induktion yhteydessä, minkä jälkeen 750 mg (lihakseen) 8 tunnin välein vielä 24 tunnin ajan.

Taulukko 2. Alle 40 kg painavat lapset

	Yli 3 viikon ikäiset imeväiset ja leikki-ikäiset ja alle 40 kg painavat lapset	Imeväiset (syntymästä 3 viikon ikään saakka)
Avohoitokeuhkokuume	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kolmeen tai neljään annokseen; useimmissa infektioissa 60 mg/kg/vrk on sopiva annos	30–100 mg/kg/vrk (laskimoon) jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen (ks. kohta 5.2)
Komplisoituneet virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti		
Pehmytkudosinfektiot: selluliitti, ruusu ja haavainfektiot		
Vatsaontelon sisäiset tulehdukset		

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, Zinacefin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Taulukko 3. Suositellut Zinacef-annokset munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinin puhdistuma	T _{1/2} (h)	Annos mg
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Suosittelua annosta (750 mg–1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa) ei tarvitse pienentää
10–20 ml/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
< 10 mL/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg kerran vuorokaudessa
Hemodialyysipotilaat	3,75	Ylimääräinen 750 mg:n annos annetaan laskimoon tai lihakseen jokaisen dialyysin lopussa. Parenteraalisen käytön lisäksi kefuroksiiminatriumia voidaan sekoittaa peritoneaalidialyysineesteeseen (yleensä 250 mg / 2 litraa dialyysineestettä).
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saavat jatkuvaa arteriovenoosista hemodialyysihoidoa (CAVHD) tai jatkuvaa high-flux-hemofiltratiohoidoa (HF) tehohoitoyksiköissä	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Low-flux-hemofiltratiota käytettäessä noudatetaan munuaisten vajaatoimintaa koskevia annostussuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Antotapa

Zinacef annetaan suonensisäisenä injektiona 3–5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai tiputuksena tai infuusiona 30–60 minuutin kuluessa tai injektiona syvälle lihakseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

750 mg, 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kefuroksiimille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu yliherkkyys kefalosporiinantibiooteille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muille beetalaktaamiantibiooteille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu. Vaikean yliherkkyysreaktion ilmaantuessa kefuroksiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimenpiteet aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysreaktioita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos kefuroksiimia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksikatsottu yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille.

Voimakkaiden diureettien tai aminoglykosidien samanaikainen käyttö

Kefalosporiinantibioottien suurten annosten käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti voimakkaita diureetteja, kuten furosemidia, tai aminoglykosideja. Näiden yhdistelmähoitojen aikana on todettu munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos potilas on iäkäs tai hänellä on aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Resistenttien mikrobien liikakasvu

Kefuroksiimi voi aiheuttaa hiivasien (*Candida*) liikakasvua. Pitkään jatkuva hoito voi johtaa myös muiden resistenttien mikrobien (esim. enterokokkien ja *Clostridium difficile*) lisääntymiseen, mikä saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8).

Antibioottihoitoon liittyvää pseudomembranoottista koliittia on raportoitu kefuroksiimin käytön yhteydessä. Vakavuudeltaan nämä saattavat vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos kefuroksiimihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Kefuroksiimihoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile*n täsmähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Vatsaontelon sisäiset tulehdukset

Tehokirjonsa vuoksi kefuroksiimi ei sovellu gramnegatiivisten ei-fermentoivien bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon (ks. kohta 5.1).

Vaikutus diagnostisiin testeihin

Coombsin kokeen muuttuminen positiiviseksi kefuroksiimin käytön yhteydessä saattaa vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin (ks. kohta 4.8).

Kuparireagensseja (Benedictin tai Fehlingin reagenssit, Clinitest) käytettäessä saatetaan havaita vähäistä vaikutusta. Tämän ei kuitenkaan pitäisi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin, kuten joidenkin muiden kefalosporiinien yhteydessä.

Ferrisyaniditestit saattaa antaa väärän negatiivisen tuloksen, joten kefuroksiiminatriumia saavien potilaiden veren tai plasman glukoosimäärityksissä tulisi käyttää glukoosioksidaasiin tai glukoosiheksokinaasiin perustuvia menetelmiä.

Tärkeää tietoa apuaineista

Zinacef injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten sisältää natriumia. Tämä on huomiotava potilailla, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kefuroksiimi voi vaikuttaa suoliston mikrobiflooraan, mikä saattaa vähentää estrogeenin takaisinimeytymistä ja heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa antibiotin erittymistä, jolloin huippupitoisuus seerumissa suurenee.

Potentiaalisesti nefrotoksiset lääkkeet ja loop-diureetit

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa voimakkaita diureetteja (kuten furosemidia) tai potentiaalisesti nefrotoksisia valmisteita (kuten aminoglykosidiantibiootteja) käyttäviä potilaita suurilla kefalosporiiniannoksilla, koska tällaisten yhdistelmien munuaistoimintaa heikentävää vaikutusta ei voida sulkea pois.

Muut yhteisvaikutukset

Veren tai plasman glukoosimääritykset: ks. kohta 4.4.

Samanaikainen käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa voi johtaa INR-arvon nousuun (INR = international normalised ratio).

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kefuroksiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa kefuroksiimin ei ole havaittu vaikuttavan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). Zinacefia voidaan määrätä raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siihen liittyvä riski.

Kefuroksiimin on osoitettu läpäisevän istukan ja saavuttavan terapeuttisen tason lapsivedessä ja istukkaveressä äidille lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Imetys

Kefuroksiimi erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Hoitoannoksia käytettäessä haittavaikutuksia ei odoteta olevan, vaikka ripulin ja limakalvojen sieni-infektion riskiä ei voida poissulkea. Päätös rintaruokinnan keskeyttämisestä tai kefuroksiimihoidon keskeyttämisestä/aloittamatta jättämisestä on tehtävä huomioiden imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Kefuroksiiminatriumin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia kefuroksiimin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin tiedossa olevien haittavaikutusten perusteella on epätodennäköistä, että kefuroksiiminatriumilla olisi vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat neutropenia, eosinofilia ja ohimenevä maksaentsyymi- tai bilirubiiniarvojen kohoaminen, erityisesti potilailla, joilla on jokin maksasairaus, mutta viitteitä maksavaurioista ja injektiokohdan reaktioista ei ole havaittu.

Haittavaikutusten yleisyysluokat alla olevassa taulukossa ovat arvioita, sillä useimmista haittavaikutuksista ei ole käytettävissä ilmaantuvuuden laskemiseen soveltuvia tietoja. Kefuroksiiminatriumiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa myös vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys, hyvin yleisistä harvinaisiin, määritettiin kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Kaikkien muiden haittavaikutusten (esiintyvyys < 1/1000) yleisyysluvut perustuvat pääasiassa markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin, ja ne viittaavat ennemminkin raportoitujen tapausten määrään kuin todelliseen esiintymistiheyteen.

Hoitoon liittyneet haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina, luettelaa alla MedDRA-elinjärjestelmän, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<u>Infektiot</u>			hiivasienien liikakasvu, <i>Clostridium difficile</i> liikakasvu
<u>Veri ja imukudos</u>	neutropenia, eosinofilia, hemoglobiini-pitoisuuden pieneneminen	leukopenia, positiivinen Coombsin koe	trombosytopenia, hemolyyttinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u>			lääkekuume, interstitiaali-nefriitti, anafylaksia, ihon vaskuliitti
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		ruoansulatuselimistön häiriö	pseudomembranoottinen koliitti
<u>Maksa ja sappi</u>	ohimenevä maksaentsyymi-arvojen kohoaminen	ohimenevä bilirubiiniarvon kohoaminen	
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		ihottuma, nokkosihottuma ja kutina	erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioneuroottinen edeema
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>			seerumin kreatiniiniarvon ja veren ureatyyppiä arvon kohoaminen ja kreatiniini-puhdistuman pieneneminen (ks. kohta 4.4)
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla kipu ja tromboflebiitti		
Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus Kefalosporiinin ryhmään kuuluvilla lääkeaineilla on taipumus kiinnittyä punasolujen solukalvon pintaan ja reagoida lääkkeen vasta-aineiden kanssa, mikä saattaa muuttaa Coombsin kokeen positiiviseksi (tämä voi vaikuttaa veren sopivuuskokeen tuloksiin) ja aiheuttaa hyvin harvoin			

hemolyyttistä anemiasa.

Ohimenevää seerumin maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuvia.

Kipu im-injektiokohdassa on todennäköisempää suuremmilla annoksilla. On kuitenkin epätodennäköistä, että tämä johtaisi hoidon keskeyttämiseen.

Pediatriset potilaat

Kefuroksiiminatriumin turvallisuusprofiili lapsilla on yhteneväinen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa neurologisiin jälkitauteihin, kuten enkefalopatiaan, kouristuskohtauksiin ja koomaan. Yliannostuksen oireita voi ilmetä, jos annosta ei pienennetä sopivasti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kefuroksiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, toisen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DC02

Vaikutusmekanismi

Kefuroksiimi estää bakteerisolun seinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP). Soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesin pysähtyminen johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

Resistenssimekanismi

Bakteerien kefuroksiimiresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi; mukaan lukien (mutta ei ainoastaan) laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL) ja AmpC-entsyymit, jotka voivat indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa.
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti kefuroksiimiin
- gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän läpäisemättömyys, joka heikentää kefuroksiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Mikrobien, jotka ovat hankkineet resistenssin muille injisoitaville kefalosporiineille, voidaan olettaa olevan resistenttejä kefuroksiimille. Resistenssimekanismista riippuen mikrobit, jotka ovat hankkineet penisilliiniresistenssin, voivat osoittaa vähentynyttä herkkyyttä tai resistenssiä kefuroksiimille.

Kefuroksiiminatriumin herkkyysrajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat:

Mikrobi	Herkkyysrajat (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
Enterobacteriaceae ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Alaviite ³	Alaviite ³
<i>Streptococcus</i> , A, B, C ja G	Alaviite ⁴	Alaviite ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
Streptokokit (muut)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Lajista riippumattomat herkkyysrajat ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Kefalosporiinin herkkyysrajat enterobakteereille osoittavat kaikki kliinisesti merkittävät resistenssimekanismit (mukaan lukien ESBL ja plasmidivälitteinen AmpC). Jotkut beetalaktamaaseja tuottavat kannat ovat herkkiä tai kohtalaisen herkkiä kolmannen tai neljännen sukupolven kefalosporiineille näitä herkkyysrajoja käytettäessä, ja näistä pitäisi löydettyäessä raportoida, eli ESBL:n esiintyminen tai esiintymättömyys itsessään ei vaikuta herkkyysluokitukseen. Monilla alueilla ESBL:n havaitseminen ja määrittäminen on suositeltua tai pakollista infektioiden torjumiseksi.

² Herkkyysraja viittaa annostukseen 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa ja ainoastaan *E. coli*, *P. mirabilis* ja *Klebsiella* -lajeihin

³ Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille päätellään metisilliiniherkkyden perusteella, lukuun ottamatta keftatsidiimia, kefiksiimia ja keftibuteenia, joilla ei ole herkkyysrajoja ja joita ei pidä käyttää stafylokokki-infektioiden hoidossa.

⁴ A-, B-, C- ja G-ryhmän beetahemolyyttisten streptokokkien herkkyys beetalaktaamiantibiooteille päätellään penisilliiniherkkyden perusteella.

⁵ Herkkyysrajat pätevät päivittäisiin laskimonsisäisiin annoksiin 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja korkeaan annokseen vähintään 1,5 g kolme kertaa vuorokaudessa

S = herkkä, R = resistentti.

Mikrobiologinen herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Kefuroksiimi tehoaa yleensä seuraaviin mikrobeihin *in vitro*.

Yleisesti herkät lajit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) § <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (viridans-ryhmä)
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikrobit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</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> -lajit (muut kuin <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> -lajit <i>Salmonella</i> -lajit
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit <i>Propionibacterium</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Bacteroides</i> -lajit
Luontaisesti resistentit mikrobit
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Muut:</u> <i>Chlamydia</i> -lajit <i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit

§ Kaikki metisilliiniresistentit *S. aureus* -bakteerit ovat resistenttejä kefuroksiimille.

In vitro kefuroksiiminatriumin ja aminoglykosidiantibioottien yhteisvaikutuksen on osoitettu olevan vähintään additiivinen, ja satunnaisesti on havaittu myös viitteitä synergismistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun kefuroksiimia annettiin terveille tutkittaville injektiona lihakseen (i.m.), huippupitoisuus seerumissa (keskiarvo) oli 750 mg annoksen jälkeen 27–35 µg/ml ja 1000 mg annoksen jälkeen 33–40 µg/ml, ja se saavutettiin 30–60 minuutin kuluttua annoksesta. Laskimoon (i.v.) annetun 750 mg annoksen jälkeen pitoisuus seerumissa oli noin 50 µg/ml ja 1500 mg annoksen jälkeen noin 100 µg/ml 15 minuutin kuluttua.

AUC ja $C_{\max}$ näyttävät suurenevan lineaarisesti annoksen suurenemisen myötä lihakseen ja laskimoon annettujen 250–1000 mg kerta-annosten jälkeen. Kefuroksiimin kumuloitumista seerumiin ei havaittu, kun terveille tutkittaville annettiin toistuvia 1500 mg annoksia laskimoon 8 tunnin välein.

Jakautuminen

Proteiiniin sitoutumisen on ilmoitettu olevan 33–50 % käytetystä menetelmästä riippuen. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 9,3–15,8 l/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen. Kefuroksiimipitoisuus voi ylittää pienimmän yleisimpien patogeenien kasvua estävän pitoisuuden tonsilla- ja sinuskudoksessa, keuhkoputkien limakalvoissa, luussa, pleuranesteessä, nivel- ja synoviaaliniteessä, interstitiaaliniteessä, sapessa, ysköksessä ja silmän kammionesteessä. Kefuroksiimi läpäisee veri-aivoesteen, kun aivokalvot ovat tulehtuneet.

Biotransformaatio

Kefuroksiimi ei metaboloitu.

Eliminaatio

Kefuroksiimi poistuu suodattamalla glomeruluksissa ja erittymällä tubuluksissa. Puoliintumisaika seerumissa on noin 70 minuuttia lihakseen tai laskimoon annetun injektion jälkeen. Lähes koko annos (85–90 %) erittyy muuttumattomana kefuroksiiminä virtsaan 24 tunnin kuluessa. Suurin osa kefuroksiimista erittyy 6 ensimmäisen tunnin aikana. Keskimääräinen munuaispuhdistuma on 114–170 ml/min/1,73 m² lihakseen tai laskimoon annetun 250–1000 mg annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Kefuroksiimin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa miesten ja naisten välillä, kun kefuroksiimia annettiin natriumsuolana yhtenä 1000 mg bolusinjektiona laskimoon.

Iäkkäät potilaat

Lihakseen tai laskimoon annettu kefuroksiimi imeytyy, jakautuu ja erittyy samalla tavoin iäkkäillä kuin nuoremmillakin potilailla, kun munuaisten toiminta on samanlaista. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää, joten kefuroksiimiannosta valittaessa on syytä noudattaa varovaisuutta ja mahdollisesti seurata munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kefuroksiimin puoliintumisajan seerumissa on osoitettu olevan huomattavasti pidentynyt vastasyntyneillä sikiöiän mukaan. Imeväisillä (> 3 viikon ikäisillä) ja vanhemmilla lapsilla puoliintumisaika seerumissa on kuitenkin sama kuin aikuisilla, 60–90 minuuttia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kefuroksiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Kuten muidenkin tällaisten antibioottien, kefuroksiimin annostusta tulisi pienentää hitaamman erittymisen kompensoimiseksi, jos potilaan munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}$) (ks. kohta 4.2). Kefuroksiimi poistuu tehokkaasti hemodialyysissä ja peritoneaalidialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Koska kefuroksiimi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kefuroksiimin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

Kefalosporiinien tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä (%T), jonka vapaa kefuroksiimipitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (%T > MIC).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Viitteitä karsinogeenisuudesta ei kuitenkaan ole havaittu.

Monet kefalosporiinit inhiboivat gammaglutamyyli-transpeptidaasia rotan virtsassa. Kefuroksiimilla inhibitio ei kuitenkaan ole yhtä voimakasta. Tällä saattaa olla merkitystä kliinisten laboratoriokokeiden häiriintymisessä ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kesto aika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen saattaminen käyttökuntoon

Taulukko 4: Lisättävät liuotinmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.

Lisättävät liuotinmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.			
<u>Injektionpullon koko</u>		<u>Lisättävä vesimäärä (ml)</u>	<u>Arvioitu kefuroksiimipitoisuus (mg/ml)**</u>
250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten			
250 mg	lihakseen laskimoon	1 ml vähintään 2 ml	216 116
500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten			
500 mg	lihakseen	2 ml	216
750 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten			
750 mg	lihakseen boluksena laskimoon infusiona laskimoon	3 ml vähintään 6 ml vähintään 6 ml	216 116 116
1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten			
1 g	lihakseen boluksena laskimoon	4 ml 10 ml	216 94
1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten			
1,5 g	lihakseen boluksena laskimoon infusiona laskimoon	6 ml vähintään 15 ml 15 ml*	216 94 94
2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten			
2 g	infusiona laskimoon	20 ml	94

* käyttökuntoon saatettu liuos lisätään 50 tai 100 ml:aan sopivaa infuusionestettä (ks. alla kohta Yhteensopivuus).

**Kefuroksiimiliuoksen lopputilavuus kasvaa käytetyn liuottimen tilavuuteen verrattuna lääkeaineen syrjäyttämästä nestemäärästä johtuen, jolloin saadaan listatut pitoisuudet mg/ml.

Zinacef 750 mg ja 1,5 g, infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

Liuoksen valmistaminen infuusiota varten:

Monovial-pullon sisältö lisätään pieniin infuusiopusseihin, joissa on 0,9-prosentista natriumkloridi- tai 5-prosentista glukoosiliuosta tai jotakin muuta yhteensopivaa infuusionestettä.

1. Repäise irti etiketin irrotettava yläosa ja poista suojakansi.
2. Työnnä Monovialin neula infuusiopussin lääkkeenlisäysportin läpi.
3. Monovialin aktivoimiseksi paina muovista neulanpidikettä pulloa vasten, kunnes kuuluu naksahdus ("klik").
4. Pidä pulloa pystyasennossa ja täytä noin 2/3 sen tilavuudesta puristamalla infuusiopussia useita kertoja.
5. Ravista pulloa kefuroksiiminatriumin liuottamiseksi.
6. Pidä pulloa ylösalaisin infuusiopussin yläpuolella ja siirrä valmis kefuroksiiminatriumliuos infuusiopussiin puristelemalla pussia.
7. Toista vaiheet 4–6 useita kertoja pullon sisäpuolen huuhtelemiseksi. Hävitä tyhjä Monovial-pullo turvallisesti. Tarkista, että kuiva-aine on liennut eikä infuusiopussi vuoda.

Yhteensopivuus:

1,5 g kefuroksiiminatriumia, joka on sekoitettu 15 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, voidaan lisätä metronidatsoli-injektioneseeseen (500 mg/100 ml), ja molempien lääkeaineiden teho säilyy enintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

1,5 g kefuroksiiminatriumia voidaan sekoittaa 1 g:aan (15 ml:ssa) tai 5 g:aan (50 ml:ssa) atslosilliinia, ja säilyvyys on enintään 24 tuntia 4 °C:ssa tai 6 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kefuroksiiminatrium (5 mg/ml) 5- tai 10-prosenttisessa (w/v) ksylitoli-injektionesteessä säilyy enintään 24 tuntia 25 °C:ssa.

Kefuroksiiminatrium on yhteensopiva enintään 1 % lidokaiinihydrokloridia sisältävien vesiliuosten kanssa.

Kefuroksiiminatrium on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa. Sen voimakkuus säilyy enintään 24 tuntia huoneenlämmössä seuraavissa liuoksissa:

- 0,9-prosenttinen (w/v) natriumkloridiliuos (BP)
- 5-prosenttinen glukoosiliuos (BP)
- 0,18-prosenttinen (w/v) natriumkloridi- + 4-prosenttinen glukoosiliuos BP
- 5-prosenttinen glukoosi- ja 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen glukoosi- ja 0,45-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen glukoosi- ja 0,225-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 10-prosenttinen glukoosiliuos
- 10-prosenttinen inverttisokeri injektionesteisiin käytettävässä vedessä
- Ringerin infuusioneste USP
- Ringerin laktaatti -infuusioneste USP
- 1/6-molaarinen natriumlaktaattiliuos
- Ringerin laktaattiliuos BP (Hartmannin liuos)

Hydrokortisoninatriumfosfaatti ei vaikuta kefuroksiiminatriumin säilyvyyteen 0,9-prosenttisessa (w/v) natriumkloridi- (BP) ja 5-prosenttisessa glukoosiliuoksessa.

Kefuroksiiminatriumin on myös todettu säilyvän 24 tuntia huoneenlämmössä sekoitettuna infuusioliuoksiin, jotka sisältävät: hepariinia (10 ja 50 yksikköä/ml) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa; kaliumkloridia (10 ja 40 mekv) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Kefuroksiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Zinacef 250 mg, 750 mg ja 1,5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef 250 mg, 750 g ja 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Lihakseen tai laskimoon.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg ja 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Lihakseen tai laskimoon.

Zinacef 750 mg, 1,5 g ja 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Laskimoon.

Zinacef 750 mg ja 1,5 g, infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ
PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

Kefuroksiimi

Zinacef 250 mg, 750 mg ja 1,5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten;
Zinacef 250 mg, 750 mg ja 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
i.m./i.v.

Zinacef 250 mg, 500 mg 750 mg ja 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
i.m./i.v.

Zinacef 750 mg, 1,5 g ja 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)
Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
i.v.

Zinacef 750 mg ja 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 250 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 750 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)
Zinacef ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

kefuroksiimi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zinacef on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zinacefia
3. Miten Zinacef annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zinacefin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zinacef on ja mihin sitä käytetään

Zinacef on antibiootti, jota käytetään aikuisten ja lasten hoidossa. Se tehoaa infektioihin tuhoamalla infektioita aiheuttavia bakteereja. Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *kefalosporiinit*.

Zinacefia käytetään seuraavien alueiden infektioiden hoitoon:

- keuhkot tai rintakehä
- virtsatiet
- iho ja pehmytkudos
- vatsa

Zinacefia käytetään myös:

- infektioiden ehkäisyyn leikkausten aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zinacefia

Zinacefia ei saa antaa:

- **jos olet allerginen (yliherkkä) jollekin kefalosporiiniantibiootille** tai Zinacefin jollekin muulle aineelle.
 - jos olet koskaan saanut vaikean allergisen (yliherkkyys-) reaktion jostain muusta beetalaktaamiantibiootista (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).
- ➔ **Kerro lääkärille ennen** Zinacef-hoidon aloittamista, jos epäilet, että tämä koskee sinua. Tällöin sinulle ei saa antaa Zinacefia.

Ole erityisen varovainen Zinacefin suhteen

Kiinnitä erityisesti huomiota tiettyihin oireisiin, kuten allergisiin reaktioihin ja ruoansulatuskanavan häiriöihin, kuten ripuliin, Zinacef-hoidon aikana. Tämä voi auttaa välttämään mahdolliset ongelmat. Ks. kohta 4 (*"Erityistä huomiota vaativat oireet"*). Jos olet saanut allergisen reaktion muista antibiooteista, kuten penisilliinistä, saatat olla allerginen myös Zinacefille.

Jos sinulle määrätään veri- tai virtsakokeita

Zinacef voi vaikuttaa virtsan tai veren sokerimääritysten ja tietyn verikokeen, niin kutsutun *Coombsin kokeen*, tuloksiin. Jos sinulle tehdään laboratoriotutkimuksia:

- ➔ **Kerro näytteen ottajalle**, että saat Zinacef-hoitoa.

Muut lääkevalmisteet ja Zinacef

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä tai olet äskettäin aloittanut tai aiot aloittaa jonkin uuden lääkkeen käytön. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Zinacefin tehoon tai lisätä haittavaikutusten vaaraa. Näitä ovat:

- **aminoglykosidityyppiset antibiootit**
 - **nesteenpoistolääkkeet** (diureetit), kuten furosemiidi
 - **probenesidi**
 - **oraaliset antikoagulantit**
- ➔ **Kerro lääkärille**, jos tämä koskee sinua. Saatat tarvita ylimääräisiä tarkastuksia munuaisten toiminnan seuraamiseksi Zinacef-hoidon aikana.

Ehkäisytabletit

Zinacef voi heikentää ehkäisytablettien tehoa. Jos käytät ehkäisytabletteja, sinun on käytettävä Zinacef-hoidon aikana myös jotakin **estemenetelmää** (kuten kondomia) raskauden ehkäisyyn. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Raskaus ja imetys ja suvunjatkamiskyky

Kerro lääkärille ennen Zinacef-hoidon aloittamista:

- jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista
- jos imetät

Lääkäri arvioi, onko Zinacef-hoidolla saavutettava hyöty suurempi kuin lapsellesi mahdollisesti aiheutuva vaara.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

Älä aja tai käytä koneita, ellet tunne vointiasi hyväksi.

Tärkeää tietoa Zinacefin sisältämistä aineista

Zinacef sisältää natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota.

Zinacefin vahvuus	Yksi injektiopullo
-------------------	-----------------------

	<u>natriumia</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. Miten Zinacef annetaan

Zinacefin antaa yleensä lääkäri tai sairaanhoitaja. Se voidaan antaa **tiputuksena** (infuusiona) laskimoon tai **pistoksena** (injektiona) laskimoon tai lihakseen.

Suosittelut annos

Lääkäri määrää sinulle sopivan Zinacef-annoksen. Annoksen suuruuteen vaikuttavat: infektion tyyppi ja vaikeusaste, mahdollinen muu samanaikainen antibioottihoito, paino ja ikä sekä munuaisten toiminta.

Vastasyntyneet (0–3 viikon ikäiset)

Lapsen jokaista painokiloa kohti annetaan 30–100 mg Zinacefia vuorokaudessa jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen.

Vauvat (yli 3 viikon ikäiset) ja vanhemmat lapset

Lapsen jokaista painokiloa kohti annetaan 30–100 mg Zinacefia vuorokaudessa jaettuna kolmeen tai neljään annokseen.

Aikuiset ja nuoret

750 mg – 1,5 g Zinacefia vuorokaudessa jaettuna kahteen, kolmeen tai neljään annokseen. Enimmäisannos: 6 g vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa lääkäri saattaa muuttaa annosta.

➔ **Kerro lääkärille**, jos tämä koskee sinua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös Zinacef voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Erityistä huomiota vaativat oireet

Pieni osa Zinacefia käyttävistä henkilöistä saa allergisen reaktion tai potentiaalisesti vakavan ihoreaktion. Näiden reaktioiden oireita ovat:

- **Vaikea allerginen reaktio.** Oireita ovat **koholla oleva ja kutiava ihottuma** ja **turvotus**, joissakin tapauksissa **hengitysvaikeuksia** aiheuttava kasvojen tai suun turpoaminen.
- **Ihottuma**, johon voi liittyä **rakkuloita** ja jonka näppylät muistuttavat **pieniä maalitauluja** (keskellä on tumma täplä ja sen ympärillä vaaleampi alue, jota ympäröi tumma rengas).
- **Laajalle levinnyt ihottuma**, johon liittyy **rakkuloita** ja **ihon hilseilyä**. (Nämä voivat olla *Stevens-Johnsonin oireyhtymän* tai *toksisen epidermaalisen nekrolyysin* oireita.)
- **Sieni-infektiot.** Zinacefin kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa harvoin hiivasien (Candida) liikakasvua elimistössä ja sen seurauksena sieni-infektioita (kuten sammasta). Tämä haittavaikutus on yleisempi silloin, kun Zinacef-hoitoa jatketaan pitkään.

➔ **Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos tällaisia oireita ilmaantuu.**

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**:

- pistoskohdan kipu, turvotus ja punoitus laskimon ympärillä.
- **Kerro lääkärille**, jos jokin näistä aiheuttaa sinulle ongelmia.

Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- maksa-arvojen (*maksaentsyymiarvojen*) kohoaminen
- muutokset veren valkosolujen määrissä (*neutropenia* tai *eosinofilia*)
- veren punasolujen väheneminen (*anemia*)

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla sadasta**:

- ihottuma, kutiava näppyläinen ihottuma (*nokkosihottuma*)
 - ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
- **Kerro lääkärille**, jos sinulle ilmaantuu näitä oireita.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- veren valkosolujen väheneminen (*leukopenia*)
- kohonnut bilirubiiniarvo (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- positiivinen Coombsin koe.

Muut haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia on esiintynyt muutamilla potilailla, mutta niiden tarkkaa esiintymistiheyttä ei tiedetä:

- sieni-infektiot
- kuume
- allergiset reaktiot
- paksusuolitulehdus, johon liittyy ripulia ja yleensä verisiä ja limaisia ulosteita, vatsakipua
- munuaistulehdus ja verisuonitulehdus
- punasolujen liian nopea tuhoutuminen (*hemolyyttinen anemia*)
- ihottuma, johon voi liittyä rakkuloita ja jonka näppylät muistuttavat pieniä maalitauluja (keskellä on tumma täplä ja sen ympärillä vaaleampi alue, jota ympäröi tumma rengas) (*erythema multiforme*).

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulle ilmaantuu näitä oireita.

Haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- verihiutaleiden (veren hyytymiseen osallistuvien solujen) väheneminen (*trombosytopenia*)
- veren ureatyyppiä ja seerumin kreatiniiniarvon kohoaminen.

Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Zinacefin säilyttäminen

[täytetään kansallisesti]

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri tai sairaanhoitaja hävittää lääkkeet, joita ei enää tarvita. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zinacef sisältää

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Itävalta – Curocef

Tanska, Suomi, Kreikka, Unkari, Irlanti, Liettua, Malta, Alankomaat, Norja, Puola, Ruotsi, Iso-Britannia – Zinacef

Italia – Curoxim

Ranska – Zinnat

500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Italia – Curoxim

750 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Itävalta – Curocef

Belgia, Bulgaria, Kypros, Tšekki, Tanska, Viro, Suomi, Kreikka, Unkari, Islanti, Irlanti, Liettua, Luxemburg, Malta, Alankomaat, Norja, Puola, Portugali, Romania, Slovenia, Ruotsi, Iso-Britannia – Zinacef

Italia – Curoxim

Ranska – Zinnat

1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Italia – Curoxim

1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Itävalta – Curocef

Belgia, Bulgaria, Kypros, Tšekki, Tanska, Viro, Suomi, Kreikka, Unkari, Islanti, Irlanti, Liettua, Luxemburg, Alankomaat, Norja, Puola, Romania, Slovenia, Ruotsi, Iso-Britannia – Zinacef

Ranska – Zinnat

2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Italia – Curoxim

750 mg Monovial infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Italia – Curoxim

1,5 mg Monovial infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Belgia, Luxemburg – Zinacef

Italia – Curoxim

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pp.kk.vvvv}.

<-----
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Valmisteen saattaminen käyttökuntoon

Lisättävät liuotinmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.

Lisättävät liuotinmäärät ja liuoksen pitoisuudet, joista voi olla hyötyä, kun tarvitaan pieniä annoksia.			
Injektiopullon koko		Lisättävä vesimäärä (ml)	Arvioitu kefuroksiimipitoisuus (mg/ml)**
250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten			
250 mg	lihakseen	1 ml	216
	laskimoon	vähintään 2 ml	116
500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten			
500 mg	lihakseen	2 ml	216
750 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten			
750 mg	lihakseen	3 ml	216
	boluksena laskimoon	vähintään 6 ml	116
	infusiona laskimoon	vähintään 6 ml	116
1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten			
1 g	lihakseen	4 ml	216
	boluksena laskimoon	10 ml	94
1,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten			
1,5 g	lihakseen	6 ml	216
	boluksena laskimoon	vähintään 15 ml	94
	infusiona laskimoon	15 ml*	94
2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten			
2 g	infusiona laskimoon	20 ml	94

* käyttökuntoon saatettu liuos lisätään 50 tai 100 ml:aan sopivaa infuusionestettä (ks. alla kohta Yhteensopivuus).

**Kefuroksiimiliuoksen lopputilavuus kasvaa käytetyn liuottimen tilavuuteen verrattuna lääkeaineen syrjäyttämästä nestemäärästä johtuen, jolloin saadaan listatut pitoisuudet mg/ml.

Zinacef 750 mg ja 1,5 g, infuusiokuiva-aine, liuosta varten (Monovial-pullo)

Liuoksen valmistaminen infuusiota varten:

Monovial-pullon sisältö lisätään pieniin infuusiopusseihin, joissa on 0,9-prosenttista natriumkloridi- tai 5-prosenttista glukoosiliuosta tai jotakin muuta yhteensopivaa infuusionestettä.

1. Repäise irti etiketin irrotettava yläosa ja poista suojakansi.
2. Työnnä Monovialin neula infuusiopussin lääkkeenlisäysportin läpi.
3. Monovialin aktivoimiseksi paina muovista neulanpidikettä pulloa vasten, kunnes kuuluu naksahdus ("klik").
4. Pidä pulloa pystyasennossa ja täytä noin 2/3 sen tilavuudesta puristamalla infuusiopussia useita kertoja.
5. Ravista pulloa kefuroksiiminatriumin liuottamiseksi.
6. Pidä pulloa ylösalaisin infuusiopussin yläpuolella ja siirrä valmis kefuroksiiminatriumliuos infuusiopussiin puristelemalla pussia.
7. Toista vaiheet 4–6 useita kertoja pullon sisäpuolen huuhtelemiseksi. Hävitä tyhjä Monovial-pullo turvallisesti. Tarkista, että kuiva-aine on liuennut eikä infuusiopussi vuoda.

Yhteensopivuus:

1,5 g kefuroksiiminatriumia, joka on sekoitettu 15 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, voidaan lisätä metronidatsoli-injektioneeseen (500 mg/100 ml), ja molempien lääkeaineiden teho säilyy enintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

1,5 g kefuroksiiminatriumia voidaan sekoittaa 1 g:aan (15 ml:ssa) tai 5 g:aan (50 ml:ssa) atsosilliinia, ja säilyvyys on enintään 24 tuntia 4 °C:ssa tai 6 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kefuroksiiminatrium (5 mg/ml) 5- tai 10-prosenttisessa (w/v) ksylitoli-injektionesteessä säilyy enintään 24 tuntia 25 °C:ssa.

Kefuroksiiminatrium on yhteensopiva enintään 1 % lidokaiinihydrokloridia sisältävien vesiliuosten kanssa.

Kefuroksiiminatrium on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa. Sen voimakkuus säilyy enintään 24 tuntia huoneenlämmössä seuraavissa liuoksissa:

- 0,9-prosenttinen (w/v) natriumkloridiliuos (BP)
- 5-prosenttinen glukoosiliuos (BP)
- 0,18-prosenttinen (w/v) natriumkloridi- + 4-prosenttinen glukoosiliuos BP
- 5-prosenttinen glukoosi- ja 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen glukoosi- ja 0,45-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen glukoosi- ja 0,225-prosenttinen natriumkloridiliuos
- 10-prosenttinen glukoosiliuos
- 10-prosenttinen inverttisokeri injektionesteisiin käytettävässä vedessä
- Ringerin infuusioneste USP
- Ringerin laktaatti -infuusioneste USP
- 1/6-molaarinen natriumlaktaattiliuos
- Ringerin laktaattiliuos BP (Hartmannin liuos)

Hydrokortisoninatriumfosfaatti ei vaikuta kefuroksiiminatriumin säilyvyyteen 0,9-prosenttisessa (w/v) natriumkloridi- (BP) ja 5-prosenttisessa glukoosiliuoksessa.

Kefuroksiiminatriumin on myös todettu säilyvän 24 tuntia huoneenlämmössä sekoitettuna infuusioliuoksiin, jotka sisältävät: hepariinia (10 ja 50 yksikköä/ml) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa; kaliumkloridia (10 ja 40 mekv) 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa.