

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kefexin 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää kefaleksiinia 50 mg.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten

Rakeet oraalisuspensiota varten: oranssinkeltainen jauhe.
Valmis oraalisuspensio: oranssinkeltainen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kefaleksiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamat sairaudet, erityisesti gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat urologiset infektiot kuten akuutti ja krooninen pyelonefriitti, kystiitti ja prostatiitti. Hengitystieinfektiot sekä iho- ja pehmytkudosinfektiot. Penisilliinille (mutta ei metisilliinille) resistenttien stafylokokkien aiheuttamat infektiot.

Kefaleksiinille herkkien mikrobien lista on kohdassa 5.1.

Erittäin vaikeiden tai hengenvaarallisten infektioiden akuutissa vaiheessa on syytä käyttää parenteraalisesti annettavia mikrobilääkkeitä.

Antibiottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

25–50 (–100) mg/kg/vrk jaettuna 2–4 antokertaan.

Kefexin 50 mg/ml suspensio annostellaan seuraavasti, kun annos on 50 mg/kg/vrk

Ikä	<u>Paino</u>	<u>Lievät infektiot jaettuna 2 antokertaan</u>	<u>Muut indikaatiot jaettuna 3 antokertaan</u>
alle 2 v.	4–5 kg	2–2,5 ml x 2	1,3–1,7 ml x 3
	6–7 kg	3–3,5 ml x 2	2–2,3 ml x 3
	8–9 kg	4–4,5 ml x 2	2,7–3 ml x 3
	10–11 kg	5–5,5 ml x 2	3,3–3,7 ml x 3

	12–13 kg	6–6,5 ml x 2	4–4,3 ml x 3
2–5 v.	14–15 kg	7–7,5 ml x 2	4,7–5 ml x 3
	16–17 kg	8–8,5 ml x 2	5,3–5,7 ml x 3
6–12 v.	18–20 kg	9–10 ml x 2	6–6,7 ml x 3
	21–25 kg	10,5–12,5 ml x 2	7–8,3 ml x 3
	26–30 kg	13–15 ml x 2	8,7–10 ml x 3

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa vuorokausiannosta tulee pienentää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kefalosporiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jonkin muun beetalaktaamiantibiootin (esim. jonkin penisilliinin, karbapeneemin tai monobaktaamin) aiheuttama aikaisempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia).

Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta/puutos, sillä valmiste sisältää sakkaroosia 483 mg yhdessä millilitrassa liuosta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kefaleksiinin annostusta on syytä pienentää.

Clostridium difficile -mikrobin aiheuttamaa ripulia on raportoitu liittyneen lähes kaikkien antibioottien käyttöön, myös kefaleksiinin, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista fataaliin koliittiin. Antibioottien käyttö voi vaikuttaa paksusuolen normaaliflooraan ja näin johtaa *C. difficile* liikakasvuun. *C. difficile* aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon kaikilla potilailla, joilla ilmenee pitkittyvää ripulia antibiootihoidon aikana.

Kefaleksiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on/ on ollut maha-suolikanavan sairaus (erityisesti koliitti).

Mikäli kefaleksiinin käytön aikana ilmaantuu veristä ripulia tai allergiaoireita (esim. nokkosrokko, limakalvoturvotus), on kefaleksiinin käyttö lopetettava viipymättä, ja tarvittaessa annettava oireenmukaisesti esim. adrenaliinia, antihistamiineja ja/tai kortikosteroideja.

Mahdollinen ristiallergia on otettava huomioon penisilliinille yliherkillä potilailla (ks. kohta 4.3). Vaikka immunologiset testit osoittavat ristiallergian jopa 20 %:lla penisilliiniallergisista potilaista, vain 5-10 %:n näistä potilaista on todettu olevan kliinisesti allergisia kefalosporiineille.

Akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) on raportoitu kefaleksiinihoidon yhteydessä. Lääkettä määrättäessä potilaalle on kerrottava merkeistä ja oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, kefaleksiinin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Useimmat näistä reaktioista ilmenevät todennäköisimmin ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kefaleksiinin käyttöä on syytä välttää akuutin porfyrian yhteydessä, vaikka tiedot sen haitallisuudesta ovatkin ristiriitaisia.

Kefaleksiini voi aiheuttaa virheellisesti positiivisen tuloksen Coombsin kokeessa ja pelkistysreaktion perustuvassa (ei glukoosi-oksidaasi -menetelmään perustuvassa) virtsan glukoosimäärityksessä. Kefaleksiini saattaa myös aiheuttaa liian suuren tuloksen alkaliseen pikraattiin perustuvassa kreatiniinin määrityksessä.

Valmiste sisältää sakkaroosia 2,414 g/5 ml. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suurten kefalosporiiniannosten ja nefrotoksisten lääkkeiden, kuten aminoglykosidien ja polymyksiinin tai diureettien, samanaikainen käyttö voi johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen. Suositeltuja kefaleksiiniannoksia käytettäessä se on kuitenkin epätodennäköistä.

Probenesidi hidastaa kefaleksiinin eliminaatiota, jolloin kefaleksiinin pitoisuus seerumissa nousee.

Kefaleksiini voi vähentää jonkin verran metformiinin erittymistä munuaisten kautta ja siten nostaa metformiinin pitoisuutta plasmassa.

Kefaleksiini voi aiheuttaa muutoksia suoliston bakteerifloorassa, mikä voi vähentää K-vitamiinin tuotantoa. Kefaleksiinin ja varfariinin samanaikainen käyttö voi tämän vuoksi joillakin potilailla johtaa INR-arvon suurenemiseen ja lisätä vuotoriskiä. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden asianmukaisesta seurannasta on huolehdittava.

Kefaleksiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti bakteriostaattisesti vaikuttavien antibioottien kanssa (esim. tetrasykliinit), koska antagonistinen vaikutus on mahdollinen.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kefaleksiinin ei ole eläinkokeissa osoitettu olevan haitallinen missään raskauden vaiheessa. Sen käyttö tulee kuitenkin rajoittaa vain välttämättömiin indikaatioihin raskauden aikana.

Imetys

Kefaleksiinia voi käyttää imetyksen aikana, mutta ihmisen rintamaitoon erittyvä kefaleksiini saattaa aiheuttaa lapselle allergisen reaktion.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kefexin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kefaleksiinin käyttöön saattaa liittyä lievää ripulia, pahoinvointia ja vatsakipuja. Allergiset reaktiot ovat samankaltaisia kuin penisilliinien käytön yhteydessä kuvatut, joskus esiintyvistä ihoreaktioista ja nokkosrokosta harvinaisiin kurkunpään turvotukseen, seerumitautiin tai anafylaksiaan.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Veri ja imukudos			Eosinofilia	Trombosytopenia, neutropenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä			Seerumitauti	Anafylaksia
Psyykkiset häiriöt				Toksinen psykoosi
Hermosto				Päänsärky, huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Kurkunpääturvotus	
Ruuansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu			Stomatiitti, veriripuli, pseudomembranoottinen koliitti, paralyyttinen ileus, hampaiden värjäytyminen
Maksa ja sappi			Hepatiitti, kolestaattinen ikterus, seerumin transaminaasien (ASAT, ALAT) nousu	
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma, nokkosrokko	Yleistynyt pustuloosi (johon liittyen on ihobiopsialöydöksenä todettu neutrofiilien täyttämää subkornealiaisia pustuloita ja leukosytoklastista vaskuliittia)	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin syndrooma), <i>pemphigus vulgaris</i> , Stevens-Johnsonin syndrooma, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos				Artriitti
Munuaiset ja virtsatiet				Hematuriana ilmenevä ohimenevä interstitielli nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat			Genitaali- ja anaalialueen kutina, vulvovaginiitti	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kefaleksiinin yliannosteluun voi liittyä pahoinvointia, oksentelua, epigastrista kipua, ripulia ja hematuriaa. Hoito on oireenmukaista. Lääkehilpen antoa tai mahan tyhjennystä on tarpeen harkita vasta, jos kefaleksiiniannos ylittää 5–10-kertaisesti ohjeenmukaisen annoksen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ensimmäisen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DB01.

Mikrobiologia

Kefaleksiini on bakterisidinen, suun kautta annettava, puolisynteettinen kefalosporiinien ryhmään kuuluva laajakirjoinen antibiootti. Kefalosporiinien, kuten penisilliinienkin, bakterisidinen teho perustuu niiden kykyyn sitoutua bakteriseinämän peptidoglykaani-synteesissä välttämättömiin entsyymeihin, minkä seurauksena seinämän synteesi heikkenee tai estyy, bakteerit turpoavat ja hajoavat.

Herkkyyks

Antibakteerisen kirjonsa perusteella kefaleksiini luokitellaan ensimmäisen polven kefalosporiiniksi, jonka bakterisidinen teho on hyvä useita grampositiivisia ja kohtalainen gramnegatiivisia mikrobeja kohtaan.

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi oltava selvillä, varsinkin kun hoidetaan vakavia infektioita. Tässä annettu tieto tiettyjen mikro-organismien mahdollisesta herkkyydestä kefaleksiinille on vain suuntaa antava. Tieto yksittäisten mikrobien hankitusta resistenssistä Suomen alueella on soveltuvin osin merkitty sulkuihin. Ajantasaiset tiedot löytyvät verkko-osoitteesta www.finres.fi.

Kannat	Resistenssin yleisyys Suomessa
<u>Herkät</u>	
A-ryhmän streptokokit (<i>S. pyogenes</i>)	
B-ryhmän streptokokit (<i>S. agalactiae</i>)	
C-, F-, G-ryhmän streptokokit	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Viridans-ryhmän streptokokit	
<i>Staphylococcus aureus</i> (sairaala)	(4,8 %) **
<i>Staphylococcus aureus</i> (terveyskeskus)	(3,1 %) **
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	
<i>Propionibacterium acne</i>	
Salmonellat	
Shigellat	
<i>Eubacterium</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
Klostridit	
Anaerobiset kokit	
<u>Vähentynyt herkkyyks</u>	
<i>E. coli</i> (sairaala)	(7,9 %) *
<i>E. coli</i> (terveyskeskus)	(6,3 %) *

<i>Proteus mirabilis</i>	
Klebsiella	(7,7 %)*
Resistentit	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
D-ryhmän streptokokit/enterokokit (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. bovis</i>)	
Indoliposiiviset proteuslajit	
Enterobakteerit	
Pseudomonakset	
Aerobiset gramnegatiiviset sauvat	
Penisilliiniresistentti pneumokokki	
Metisilliiniresistentit stafylokokit	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Legionella pneumophila</i> *	
<i>Legionella micdadei</i> *	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Campylobacter jejuni</i>	
<i>Acinetobacter</i> -lajit	

* määrittäminen kefaleksiini-kiekolla

** määrittäminen oksasilliini-kiekolla

Luvut perustuvat FinRes 2005 –tutkimukseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu kefaleksiini imeytyy suolistosta lähes täysin, 80–100 %. Lapsilla imeytyminen ei ole yhtä täydellistä ensimmäisten elinkuukausien aikana. Samanaikainen ruokailu viivyttaa imeytymistä hieman, mutta ei vaikuta kokonaisimeytymiseen huomattavasti. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan tunnin kuluessa, esim. 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen se on 15–20 mg/l ja 1 g:n kerta-annoksen jälkeen 25–30 mg/l. Terapeuttinen teho saavutetaan, kun lääkkeen pitoisuus seerumissa ylittää mikrobin kasvua estävän minimipitoisuuden (MIC), joka yleensä vaihtelee välillä 1–8 mg/l. Kefaleksiinin puoliintumisaika seerumissa on noin tunti. Vain pieni osa, 6–15 %, sitoutuu seerumin proteiineihin.

Kefaleksiini tunkeutuu hyvin märkään, jossa sen pitoisuus vastaa pitoisuutta seerumissa. Kefaleksiinin pitoisuus sappinesteessä on 1 g:n kerta-annoksen jälkeen 3 mg/l, konsentroituneessa sapessa sappirakon sisällä keskimäärin 21 mg/l. Tunkeutuminen aivo-selkäydinnesteeseen on sen sijaan huono, 3–4 tuntia 750 mg:n kerta-annoksen jälkeen pitoisuus on 1,3 mg/l. Kefaleksiini läpäisee istukan ja on mitattavissa lapsivedestä ja sikiön verenkierrosta. Sen huippupitoisuus ihmisen rintamaidossa on 4 mg/l 4 tuntia 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Kefaleksiini ei metaboloidu vaan erittyy sellaisenaan aktiivisesti virtsaan, 50–60 % parin tunnin ja 80–100 % 8 tunnin kuluessa oralisesta annoksesta. Kefaleksiinin pitoisuudet virtsassa ovat 500–1000 mg/l 250 mg:n ja 500 mg:n kerta-annosten jälkeen. Kefaleksiinin annosväliä on syytä pidentää munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kefaleksiinin toksisuus on hyvin alhainen. Pitkäaikaistoksisuuskoekokeissa rotilla (annoksilla 675 mg/kg saakka) ei todettu mitään toksisia vaikutuksia. Eläinkokeissa ei ole voitu havaita mitään teratogeenisiä vaikutuksia. Kefaleksiinin mahdollisesta mutageenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole riittävästi tutkimustuloksia. Viimeaikaisissa eläinkokeissa ei ole tullut ilmi merkittävää uutta tutkimustietoa kefaleksiinista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkariinatrium
Keltainen rautaoksidi (E172)
Simetikoni
Sitruunahappo, vedetön
Jauhemainen mansikka-makuaine (mansikka-aromi, maltodekstriini)
Jauhemainen omena-makuaine (luonnon haihtuvat öljyt, aromaattiset esterit, etyleenivanilliini, Laktoosi, magnesiumkarbonaatti)
Jauhemainen vadelma-makuaine (vadelma-aromi, maltodekstriini, dekstriini)
Guargalaktomannaani
Jauhemainen tuttifrutti-makuaine (tuttifrutti-aromi, maltodekstriini)
Natriumbentsoaatti (E211)
Sakkarosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Rakeet oraalisuspensiota varten: 3 vuotta.
Käyttövalmis oraalisuspensio: 14 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä rakeet oraalisuspensiota varten alle 25 °C alkuperäispakkauksessa.
Valmis oraalisuspensio säilyy 14 vuorokautta jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

60 ja 100 ml: lasipullo (tyyppi III lasia) ja polyetyleni/ polypropyleenisuljin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Rakeet ravistettava kuivina irti pohjasta, minkä jälkeen lisätään kullekin pakkauskoolle tarvittava määrä puhdistettua vettä ja ravistetaan hyvin. Käyttövalmis oraalisuspensio on väriltään oranssinkeltainen.

Ruiskulla annostelua varten voidaan pullon suuhun liittää adapteri erillisestä Orion Pharman adapteri/ruisku -pakkauksesta.

Eri pakkauskokoluokissa olevien rakeiden, lisättävän puhdistetun veden ja valmiin oraalisuspension määrä:

Pakkauskoko	Rakeiden määrä	Lisättävän veden määrä	Valmiin oraalisuspension määrä
60 ml	33 g	38 ml	60 ml
100 ml	55 g	63 ml	100 ml

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7037

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 1975
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2002

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.5.2018