

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ketocef 750 mg prašak za otopinu za injekciju

Ketocef 1,5 g prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica Ketocef 750 mg praška za otopinu za injekciju sadrži 750 mg cefuroksima u obliku cefuroksimnatrija*.

1 bočica Ketocef 1,5 g praška za otopinu za injekciju sadrži 1,5 g cefuroksima u obliku cefuroksimnatrija*.

* aktivna supstanca GlaxoSmithKline

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli do krem prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ketocef prašak za otopinu za injekciju je indiciran u liječenju infekcija prije identifikacije uzročnika ili u slučaju kada je infekcija uzrokovana osjetljivim bakterijama. Osim toga, učinkovit je u profilaksi postoperativnih infekcija nakon različitih kirurških zahvata. Ketocef prašak za otopinu za injekciju je obično djelotvoran u monoterapiji, ali se, u slučaju potrebe, može upotrijebiti u kombinaciji s aminoglikozidnim antibiotikom, ili u kombinaciji s metronidazolom.

U situacijama u kojima se susreću ili postoji sumnja na miješane aerobne i anaerobne infekcije (npr. peritonitis, aspiracijska pneumonija, apscesi pluća, zdjelice i mozga), ili postoji vjerojatnost njihovog nastanka (npr. kod kolorektalnih ili ginekoloških kirurških zahvata), prikladno je primijeniti Ketocef prašak za otopinu za injekciju u kombinaciji s metronidazolom.

Indikacije uključuju:

Infekcije dišnog sustava, na primjer akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, inficirane bronhiektazije, bakterijsku pneumoniju, apsces pluća i većinu postoperativnih infekcija prsišta.

Infekcije uha, nosa i grla, na primjer sinusitis, tonzilitis, faringitis i otitis media.

Infekcija mokraćnog sustava na primjer akutni i kronični pijelonefritis, cistitis i asimptomatsku bakteriuriju.

Infekcije mekih tkiva, na primjer celulitis, erizipel, peritonitis i infekcije ranâ.

Infekcije kostiju i zglobova, na primjer osteomijelitis i septički artritis.

Porodničke i ginekološke infekcije, na primjer upalne bolesti zdjelice.

Gonoreju, posebno onda kada penicilin nije pogodan.

Ostale infekcije, uključujući septikemiju i meningitis.

Profilaksu protiv infekcija nakon abdominalnih, zdjeličnih, ortopedskih, srčanih, plućnih ezofagijskih i vaskularnih kirurških zahvata, u slučaju kada postoji povećani rizik infekcije.

U obzir treba uzeti nacionalne smjernice o adekvatnoj primjeni antibiotika.

Ukoliko je moguće, treba ispitati osjetljivost uzročnika na cefuroksim, međutim liječenje se može započeti i prije nego što rezultati ispitivanja osjetljivosti budu dostupni.

Cefuroksim je također dostupan za peroralnu primjenu kao cefuroksimaksetil (Novocef).

Time je omogućena sekvencijalna terapija istim antibiotikom, nakon kliničke indikacije za promjenu s parenteralne na peroralnu terapiju. Ukoliko je prikladno, Ketocef prašak za otopinu za injekciju je učinkovit kada se koristi prije peroralne terapije cefuroksimaksetilom u liječenju pneumonije i akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa.

4.2. Doziranje i primjene

Ketocef prašak za otopinu za injekciju se nakon rekonstitucije može primijeniti intramuskularno, intravenski ili u laganoj intravenskoj infuziji.

Intramuskularno (i.m.)

Dodajte 3 ml vode za injekcije na 750 mg cefuroksima. Nježno promućkajte kako biste dobili mutnu suspenziju.

Intravenski (i.v.)

Otopite cefuroksim u vodi za injekcije koristeći najmanje 6 ml za 750 mg ili 15 ml za 1,5 g. Za kratku intravensku infuziju (npr. do 30 minuta), 1,5 g se može otopiti u 50 ml vode za injekcije.

Ove se otopine mogu dati izravno polagano u venu ili uvesti u cijevi infuzijskog sustava ukoliko bolesnik prima parenteralne tekućine.

Opće preporuke

Odrasli: 750 mg do 1,5 g tri do četiri puta dnevno, ovisno o težini infekcije, do najveće ukupne dnevne doze od 3 do 6 grama.

Ukoliko je klinički indicirano, dokazano je da odrasli s pneumonijom i akutnim egzarcercacijama kroničnog bronhitisa reagiraju na 750 mg ili 1,5g 2x/dan, nakon čega slijedi peroralna terapija cefuroksimaksetilom (vidjeti Sekvencijsku terapiju).

Dojenčad i djeca: 30 do 100mg/kg/dan, podijeljeno u tri ili četiri doze. Doza od 60 mg/kg/dan je prikladna kod većine infekcija.

Novorođenčad: 30 do 100mg/kg/dan, podijeljeno u dvije ili tri doze. Tijekom prvih tjedana života vrijeme poluživota cefuroksima u serumu može iznositi tri do četiri puta onog kod odraslih osoba.

Starije osobe: Vidjeti doziranje za odrasle.

Ostale preporuke

Gonoreja

Nekomplicirana gonoreja: 1,5 g treba dati kao jednokratnu dozu. Ista se može dati kao 2 injekcije od 750 mg na različita mjesta, npr. u debelo meso na svakoj strani.

Diseminirana gonoreja: 750 mg i.v. svakih 8 sati. Kod težih ili kompliciranih infekcija, preporuča se 1.5 g i.v. svakih 8 sati.

Meningitis

Novorođenčad: Početna doza treba biti 100 mg/kg/dan i.v. podijeljeno u tri ili četiri doze. Doza se može smanjiti na 50 mg/kg/dan i.v. u slučaju kliničkog poboljšanja.

Dojenčad i djeca: 200 do 240 mg/kg/dan i.v. podijeljeno u tri ili četiri doze. Ova se doza može smanjiti na 100 mg/kg/dan i.v. u slučaju kliničkog poboljšanja.

Odrasle osobe: 3 g i.v. svakih osam sati.

Profilaksa kod kirurških zahvata: Uobičajena doza iznosi 1,5 g i.v. u trenutku uvođenja u anesteziju kod abdominalnih, zdjeličnih i ortopedskih operacija. Kod produljenih operacija, može se dati i dodatnih 750 mg i.m. nakon osam sati, odnosno ponoviti nakon šesnaest sati od početka zahvata. U slučaju srčanih, pulmonalnih, ezofagijskih i vaskularnih operacija,

uobičajena doza iznosi 1,5 g i.v. u trenutku uvođenja u anesteziju, nakon čega se nastavlja s 750 mg i.m. svakih 8 sati tijekom daljnjih 48 sati.

Kod totalne zamjene zgloba, može se suho umiješati 1,5 g praška cefuroksima sa svakim pakiranjem metil-metakrilatnog cementnog polimera prije dodavanja tekućeg monomera.

Sekvencijska terapija

Pneumonija:

1,5g 2x/dan (i.v. ili i.m.) tijekom 48-72 sati, nakon čega slijedi 500 mg 2x/dan lijeka Novocef (cefuroksimaksetil) peroralna terapija tijekom 7 dana.

Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa:

750 mg 2x/dan (i.v. ili i.m.) tijekom 48-72 sati, nakon čega slijedi 500 mg 2x/dan lijeka Novocef (cefuroksimaksetil) peroralna terapija tijekom 5-7 dana.

Trajanje parenteralne i peroralne terapije određeno je težinom infekcije i kliničkim stanjem bolesnika.

Doziranje kod oštećene bubrežne funkcije

Cefuroksim se izlučuje putem bubrega. Stoga se, kao i kod svih sličnih antibiotika, kod bolesnika sa značajno oštećenom bubrežnom funkcijom preporuča smanjivanje doze, a radi kompenzacije sporijeg izlučivanja. Međutim, nije potrebno smanjivati dozu sve dok klirens kreatinina ne padne ispod 20 ml/min. Kod odraslih sa značajnim oštećenjem (klirens kreatinina 10-20ml/min) preporuča se 750 mg 2 x/dan, dok je kod teškog oštećenja (klirens kreatinina <10ml/min) dovoljno 750 mg jednom na dan. Kod bolesnika na hemodijalizi treba dati dodatnu dozu od 750 mg na kraju svake dijalize. Ukoliko se koristi kontinuirana peritonejska dijaliza, prikladna doza obično iznosi 750 mg dva puta dnevno.

Za bolesnike sa zatajivanjem bubrega na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji u jedinicama intenzivnog liječenja prikladna doza iznosi 750 mg dva puta dnevno. Kod niskoprotlačne hemofiltracije treba slijediti dozu koja je preporučena kod oštećene bubrežne funkcije.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na cefalosporinske antibiotike.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poseban oprez je indiciran kod bolesnika koji su imali alergijsku reakciju na peniciline ili beta-laktamske antibiotike.

Visoke doze cefalosporinskih antibiotika treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istovremeno primaju jake diuretike poput furosemda ili aminoglikozide jer su pri primjeni tih kombinacija zabilježena oštećenja bubrežne funkcije. Bubrežnu funkciju treba pratiti u tih bolesnika, starijih bolesnika i u onih s već oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti poglavlje 4.2).

Odgodena sterilizacija likvora kod bolesnika s *Haemophilus influenzae* meningitisom može dovesti do nepoželjnog ishoda, poput gluhoće i/ili neuroloških posljedica. Perzistiranje pozitivnih kultura likvora s *H. influenzae* nakon 18-36 sati opaženo je kod nekih bolesnika koji su liječeni injekcijama cefuroksimnatrija, dok je, kao i kod nekih drugih terapijskih shema koje se koriste za liječenje meningitisa, kod neke djece opisan gubitak sluha.

Budući da je pseudomembranski kolitis zabilježen tijekom primjene antibiotika širokog spektra, važno je razmotriti dijagnozu u bolesnika u kojih se javi proljev tijekom ili nakon primjene antibiotika.

Kao i drugi antibiotici, cefuroksim može dovesti do prekomjernog rasta kandidate. Produljena primjena cefuroksima može dovesti i do prekomjernog rasta drugih neosjetljivih mikroorganizama (npr. enterokoka i *Clostridium difficile*).

U slučaju sheme sa sekvencijalnom terapijom, trenutak promjene na peroralnu terapiju određuje se na temelju težine infekcije, kliničkog stanja bolesnika i osjetljivosti uzročnika. Promjena na peroralnu terapiju provodi se isključivo nakon što nastupi jasno kliničko poboljšanje. Ukoliko nakon 72 sata parenteralnog liječenja ne nastupi kliničko poboljšanje, treba ponovno razmotriti liječenje bolesnika. Molimo da prije početka sekvencijske terapije proučite relevantne informacije o propisivanju cefuroksimaksetila.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao i drugi antibiotici, cefuroksim može utjecati na crijevnu floru te time smanjiti reapsorpciju estrogena i djelotvornost istovremeno primijenjenih oralnih kontracepcijskih sredstava.

Cefalosporinski antibiotici se u visokim dozama moraju davati s oprezom bolesnicima koji se istovremeno liječe snažnim diureticima, poput furosemda ili aminoglikozidima, budući da navedene kombinacije mogu nepovoljno utjecati na bubrežnu funkciju.

Istovremenom primjenom probenecida i cefuroksima povećava se područje pod krivuljom srednje koncentracije u serumu i vremena za 50%.

Ketocef prašak za otopinu za injekciju ne interferira s testovima na glikozuriju koji se temelje na enzimatskim reakcijama. Može se opaziti blaža interakcija s metodama redukcije bakra (Benedict, Fehling, Clinitest). Međutim, to ne dovodi do lažno pozitivnih rezultata, kao što je to slučaj kod nekih drugih cefalosporina.

Preporuča se upotreba metoda s glukoza-oksidadom ili heksokinazom za određivanje razine glukoze u krvi/plazmi kod bolesnika koji primaju Ketocef prašak za otopinu za injekciju.

Ovaj antibiotik ne interferira s testom za kreatinin na lužnati pikrat.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokazanih embriopatskih ili teratogenih učinaka koji se mogu pripisati cefuroksimu međutim, kao i kod svih lijekova, treba ga davati s oprezom tijekom trudnoće.

Dojenje

Manja količina cefuroksima izlučuje se u mlijeko. Lijek tijekom dojenja treba primjenjivati s oprezom jer ta količina može utjecati na crijevnu floru djeteta te na rezultate mikrobioloških ispitivanja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije vjerojatno da će cefuroksim imati utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima..

4.8. Nuspojave

Niže u tekstu navedene su po organskim sustavima i po učestalosti nuspojave za koje je zabilježeno da su nastupile u više od jednog izoliranog slučaja. Učestalost se definira kao: vrlo često (>1/10), često (>1/100, <1/10), manje često (>1/1000, <1/100), rijetko (>1/10000, <1/1000); vrlo rijetko (< 1/10000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija, neutropenija	leukopenija, trombocitopenija, snižena koncentracija hemoglobina, pozitivni Coombsov test		hemolitička anemija
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, povraćanje, gastrointestinalne smetnje			pseudomembranozni kolitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injiciranja uključuju tromboflebitis i bol.			
Poremećaji jetre i žuči	prolazno povećanje razine jetrenih enzima	prolazno povećanje razine bilirubina		oštećenje jetre, kolestaza
Poremećaji imunološkog sustava		osip, urtikarija, svrbež	vrućica	reakcije preosjetljivosti, anafilaksija, kožni vaskulitis
Infekcije i infestacije			infekcija kandidom	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				intersticijski nefritis, povišenje vrijednosti kreatinina i BUN u serumu, sniženje klirensa kreatinina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	

4.9. Predoziranje

Predožiranje cefalosporinima može uzrokovati cerebralnu iritaciju, koja dovodi do konvulzija. Liječenje predožiranja je simptomatsko.

Razina cefuroksima može se smanjiti pomoću dijalize ili peritonejske dijalize.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

J01DC02 – Pripravci za liječenje sustavnih infekcija; Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; Drugi beta-laktamski antibiotici; Cefalosporini II. generacije

Cefuroksim je polusintetski cefalosporinski antibiotik koji je prema svom antimikrobnom spektru i rezistenciji na hidrolizu bakterijskim beta-laktamazama svrstan u drugu generaciju cefalosporina. Cefuroksim djeluje baktericidno. Inhibira treću i zadnju fazu sinteze bakterijskog staničnog zida, vežući se na specifične proteine koji vežu penicilin i nalaze se unutar stijenke bakterijske stanice. Sposobnost cefuroksima da utječe na sintezu bakterijskog staničnog zida uz posredovanje proteina koji vežu penicilin na kraju dovodi do lize stanica. U lizi posreduju autolitički enzimi stijenki bakterijskih stanica (odnosno autolizini).

Mehanizmi rezistencije na cefuroksim:

Poznati mehanizmi rezistencije su sljedeći:

- proizvodnja β -laktamaza koje mogu učinkovito hidrolizirati cefuroksim (primjerice nekoliko β -laktamaza proširenog spektra i uz posredovanje kromosoma)
- smanjen afinitet proteina koji vežu penicilin za vezanje cefuroksima
- nepropusnost membrane bakterijske stanice
- efluksni mehanizam (*mehanizam rezistencije uzrokovan aktivnim pumpanjem lijeka iz bakterijske stanice*).

Granične vrijednosti

Cefuroksim – EUCAST (svibanj 2009.); kliničke granične vrijednosti MIK-a ($O \leq R >$):

<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	$O \leq 8 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i>	Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine izvodi se iz osjetljivosti na meticilin.
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Osjetljivost streptokoka skupina A, B, C i G može se izvesti iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	O ≤ 0,5 mg/l, R > 1 mg/l
Drugi streptokoki	O ≤ 0,5 mg/l, R > 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	O ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	O ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l
Granične vrijednosti koje nisu vezane uz specifične mikroorganizme	O ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l

O: osjetljivi, R: rezistentni

¹Kod cefuroksima granične se vrijednosti odnose na dozu od 1,5 g x 3 te samo na *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella* spp.

Osjetljivost

Budući da prevalencija rezistencije određenih mikroorganizama može varirati geografski i vremenski, poželjno je imati na raspolaganju lokalne informacije, posebice u slučaju liječenja nekoliko infekcija.

Uobičajeno osjetljivi mikroorganizmi

Aerobi, gram pozitivni

Staphylococcus aureus (sojevi osjetljivi na meticilin)

Staphylococcus epidermidis (sojevi osjetljivi na meticilin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Aerobi, gram negativni

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Proteus rettgeri

Anaerobi

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Mikroorganizmi kod kojih rezistencija može predstavljati problem

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella spp.

Inherentno rezistentni mikroorganizmi

Acinetobacter spp.

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

Enterococcus spp.

Listeria monocitogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Staphylococcus aureus (meticilin rezistentni sojevi)

Staphylococcus epidermidis (meticilin rezistentni sojevi)

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycobacterium spp.

Mycoplasma spp.

Rickettsia spp.

Ureaplasma urealyticum

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Cefuroksim se primjenjuje parenteralno u obliku natrijeve soli. Vršne razine u serumu postiže unutar 15 do 60 minuta nakon intramuskularne primjene.

Distribucija

Oko 33-50% cefuroksima u krvotoku veže se na proteine. Raspodjeljuje se u većinu tjelesnih tkiva i tekućina uključujući žučni mjehur, jetru, bubrege, maternicu, jajnike, slinu, žuč te peritonejsku, pleuralnu i sinovijsku tekućinu. Ulazi u upaljene moždane ovojnice i postiže terapijske koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini. Prolazi placentu.

Izlučivanje

Cefuroksim se u velikoj mjeri izlučuje nepromijenjen mokraćom putem glomerularne filtracije i preko bubrežnih tubula. Manji dio izlučuje se u majčino mlijeko. Poluvijek života je 1-2 sata u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Poluvijek života povećava se kako se smanjuje

bubrežna funkcija i može doseći 15-22 sata u bolesnika s bolešću bubrega u terminalnoj fazi. Dozu treba podesiti sukladno tomu. Cefuroksim se može ukloniti hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da cefuroksim dovodi do slabljenja plodnosti. Dugoročna ispitivanja na životinjama s ciljem procjene kancerogenog potencijala cefuroksima nisu provedena, a ispitivanjima mutagenosti dokazano je da cefuroksim nije mutagen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema pomoćnih tvari.

6.2. Inkompatibilnosti

Ketocef prašak za otopinu za injekciju je kompatibilan s uobičajenim infuzijskim otopinama (fiziološka otopina, glukoza 5%-tna).

Ketocef prašak za otopinu za injekciju se ne smije davati u istoj štrcaljki s aminoglikozidima.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti.

Pripravljena je otopina/suspenzija za injekciju stabilna 24 sata ako se čuva u hladnjaku pri temperaturi od 2-8 °C.

Svježe pripravljena otopina za intravensku primjenu je žućkaste boje, dok je suspenzija za intramuskularnu primjenu skoro bijela.

Otopina stajanjem može potamnjeti, ali se ne mijenja ni aktivnost ni podnošljivost lijeka.

Lijek valja upotrijebiti odmah nakon pripreve. Pripravljene se lijek ne smije zamrzavati.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Ketocef 750 mg prašak za otopinu za injekciju: 5 staklenih prozirnih bočica od 17 ml, s gumenim zatvaračem i aluminijskom kapicom.

Ketocef 1,5 g prašak za otopinu za injekciju: 5 staklenih prozirnih bočica od 26 ml, s gumenim zatvaračem i aluminijskom kapicom.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Sav neiskorišteni lijek valja zbrinuti na odgovarajući način, sukladno važećim propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Ketocef 750 mg prašak za otopinu za injekciju: UP/I-530-09/10-02/428

Ketocef 1,5 g prašak za otopinu za injekciju: UP/I-530-09/10-02/429

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

6. travanj 1994./ 5. srpanj 2011.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Srpanj, 2011.