

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Maxipime 1 g prašek za raztopino za injiciranje

Maxipime 2 g prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Maxipime 1 g prašek za raztopino za injiciranje vsebuje 1 g cefepima v obliki cefepimijevega diklorida monohidrata (1,189 g).

Maxipime 2 g prašek za raztopino za injiciranje vsebuje 2 g cefepima v obliki cefepimijevega diklorida monohidrata (2,378 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Prašek cefepimijevega diklorida monohidrata je bele do svetlo rumene barve. Pripravljena raztopina ima pH vrednost med 4,0 in 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravilo Maxipime je pri odraslih indicirano za zdravljenje naslednjih okužb, če jih povzročajo občutljive bakterije:

- okužb spodnjih dihal, vključno s pljučnico in bronhitisom,
- okužb sečil, tako zapletenih (vključno s pielonefritisom) kot nezapletenih,
- okužb kože in podkožja,
- okužb v trebušni votlini, vključno s peritonitisom in okužbami žolčnika in žolčevodov,
- ginekoloških okužb,
- septikemije,
- **izkustveno zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo.** Cefepim je kot samostojno zdravilo indiciran za izkustveno zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo. Pri bolnikih z velikim tveganjem za hude okužbe (na primer bolniki z nedavno presajenim kostnim mozgom, bolniki s hipotenzijo v času obravnave, bolniki s krvnim rakom ali bolniki s hudo ali dolgotrajno nevtropenijo) protibakterijsko zdravljenje z enim samim zdravilom morda ne bo primerno. Pri teh bolnikih so podatki o učinkovitosti zdravljenja s cefepimom kot samostojnim zdravilom nezadostni.

Zdravilo Maxipime je indicirano tudi za kirurško profilakso pred operacijami v trebušni votlini.

Otroci

Zdravilo Maxipime je pri otrocih indicirano za zdravljenje naslednjih okužb, če jih povzročajo občutljive bakterije:

- pljučnice,
- okužb sečil, tako zapletenih (vključno s pielonefritisom) kot nezapletenih,
- okužb kože in podkožja,
- septikemije,

- **izkustveno zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo.** Cefepim je kot samostojno zdravilo indiciran za izkustveno zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo. Pri bolnikih z velikim tveganjem za hude okužbe (na primer bolniki z nedavno presajenim kostnim mozgom, bolniki s hipotenzijo v času obravnave, bolniki s krvnim rakom ali bolniki s hudo ali dolgotrajno nevtropenijo) protibakterijsko zdravljenje z enim samim zdravilom morda ne bo primerno. Pri teh bolnikih so podatki o učinkovitosti zdravljenja s cefepimom kot samostojnim zdravilom nezadostni.
- bakterijskega meningitisa.

V ustreznih primerih je treba občutljivost povzročitelja/povzročiteljev za cefepim določiti z izolacijo povzročitelja in testiranjem občutljivosti. Izkustveno zdravljenje z zdravilom Maxipime se lahko uvede še preden so na voljo izvidi testiranja občutljivosti. Ko so ti izvidi na voljo, je treba antibiotično zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Zaradi širokega spektra baktericidnega delovanja proti grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam se zdravilo Maxipime lahko uporablja kot samostojno zdravilo še pred določitvijo povzročitelja/povzročiteljev. Pri bolnikih, ki jih ogrožajo mešane aerobno-anaerobne okužbe, še posebej če bi lahko bile prisotne bakterije, neobčutljive na cefepim, je priporočljivo sočasno uvodno zdravljenje s protianaerobnim zdravilom, dokler povzročitelj/povzročitelji niso znani. Ko so izvidi na voljo, bo kombinirano zdravljenje z zdravilom Maxipime in drugimi protimikrobnimi učinkovinami morda še vedno potrebno morda pa tudi ne, odvisno od profila občutljivosti povzročiteljev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Maxipime se lahko uporablja intravensko ali intramuskularno. Odmerek in način uporabe sta odvisna od občutljivosti povzročiteljev, resnosti okužbe, delovanja ledvic in bolnikovega splošnega stanja.

Odrasli in otroci, s telesno maso > 40 kg

Smernice za odmerjanje zdravila Maxipime pri odraslih in otrocih s telesno maso > 40 kg z normalnim delovanjem ledvic so prikazane v tabeli 1.

TABELA 1

Priporočena shema odmerjanja pri odraslih in otrocih, s telesno maso > 40 kg z normalnim delovanjem ledvic*

Resnost okužbe	Odmerek in način uporabe	Odmerni interval
Blage do zmerne okužbe sečil	500 mg do 1 g i.v. ali i.m.	na 12 ur
Druge blage do zmerne okužbe (razen okužb sečil)	1 g i.v. ali i.m.	na 12 ur
Hude okužbe	2 g i.v.	na 12 ur
Zelo hude ali življenjsko nevarne okužbe	2 g i.v.	na 8 ur

*Zdravljenje običajno traja 7 do 10 dni. Pri hujših okužbah bo morda potrebno daljše zdravljenje. Izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije običajno traja 7 dni ali dokler nevtropenija ne mine.

Kirurška profilaksa (odrasli)

Priporočeni profilaktični odmerek za preprečevanje okužb pri bolnikih pred operacijami v trebušni votlini je:

- Enkratni 2-g odmerek zdravila Maxipime intravensko (v obliki 30-minutne infuzije, glejte poglavje 6.6), ki se začne 60 minut pred uvodnim kirurškim rezom. Takoj po koncu infuzije zdravila Maxipime mora bolnik prejeti enkratni 500-mg odmerek metronidazola intravensko. Odmerek metronidazola je treba pripraviti in aplicirati v skladu z uradnim navodilom za to zdravilo. Zaradi inkompatibilnosti se zdravila Maxipime in metronidazola ne sme mešati v istem vsebniku (glejte poglavje 6.6). Pred začetkom infundiranja metronidazola je priporočljivo, da se intravenska linija splakne z združljivo tekočino.
- Če kirurški poseg traja dlje kot 12 ur od aplikacije uvodnega profilaktičnega odmerka, mora bolnik 12 ur po prejemu uvodnega profilaktičnega odmerka prejeti še drugi odmerek zdravila Maxipime, ki mu sledi aplikacija metronidazola.

Otroci z normalnim delovanjem ledvic (stari 1 mesec in starejši)

Običajni priporočeni odmerki:

Pljučnica, okužbe sečil in okužbe kože in podkožja:

Bolniki, starejši od 2 mesecev s telesno maso ≤ 40 kg: 50 mg/kg na 12 ur. Zdravljenje traja 10 dni. Pri hujših okužbah se zdravilo lahko odmerja na 8 ur.

Septikemija, bakterijski meningitis in izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije:

Bolniki, starejši od 2 mesecev s telesno maso ≤ 40 kg: 50 mg/kg na 8 ur. Zdravljenje traja od 7 do 10 dni.

Pri otrocih, mlajših od 2 mesecev, so izkušnje z uporabo zdravila Maxipime omejene. Te izkušnje temeljijo na uporabi odmerka 50 mg/kg, toda modeliranje farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih pri bolnikih, starejših od 2 mesecev, kažejo, da bi pri bolnikih, starih od 1 do 2 mesecev, bilo mogoče uporabljati odmerek 30 mg/kg na 12 ur ali na 8 ur. Odmerek 50 mg/kg za bolnike, starejše od 2 mesecev, in 30 mg/kg za bolnike, stare od 1 do 2 mesecev, sta primerljiva odmerku 2 g pri odraslih. Pri teh bolnikih je treba uporabo zdravila Maxipime skrbno nadzirati.

Za otroke s telesno maso > 40 kg veljajo priporočeni odmerki za odrasle (glejte tabelo 1). Pri otrocih odmerek ne sme preseči največjega priporočenega odmerka za odrasle (2 g na 8 ur). Pri otrocih so izkušnje z intramuskularno uporabo omejene.

Bolniki z okvaro delovanja ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je treba odmerek cefepima prilagoditi, da se tako kompenzira počasnejše izločanje preko ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek cefepima enak kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Priporočeni vzdrževalni odmerki cefepima pri odraslih bolnikih z okvaro delovanja ledvic so prikazani v tabeli 2.

TABELA 2
Shema vzdrževalnih odmerkov pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic*

Kreatininski očistek		Priporočeni vzdrževalni odmerek			
ml/min	ml/s				
> 50	> 0,83	Običajni odmerek, prilagajanje ni potrebno			
		2 g/8 ur	2 g/12 ur	1 g/12 ur	500 mg/12 ur
30 - 50	0,5-0,83	2 g /12 ur	2 g/24 ur	1 g/24 ur	500 mg/24 ur
11 - 29	0,18-0,48	2 g/24 ur	1 g/24 ur	500 mg/24 ur	500 mg/24 ur
≤ 10	≤ 0,17	1 g/24 ur	500 mg/24 ur	250 mg/24 ur	250 mg/24 ur
Hemodializa*		500 mg na 24 ur	500 mg na 24 ur	500 mg na 24 ur	500 mg na 24 ur
<p>* Farmakokinetično modeliranje kaže, da je pri teh bolnikih treba odmerek zmanjšati. Pri bolnikih, ki prejemajo cefepim, in se sočasno zdravijo s hemodializo, je odmerjanje naslednje: 1 gram polnilnega odmerka na prvi dan zdravljenja s cefepimom in nato 500 mg na dan pri vseh okužbah razen febrilni nevtropeniji, pri kateri je odmerek 1 gram na dan. Bolnik mora na dan dialize cefepim prejeti po končani dializi. Če je le mogoče, mora bolnik cefepim prejemati vsak dan ob istem času.</p>					

Če je na voljo le podatek o vrednosti kreatinina v serumu, se kreatininski očistek lahko oceni po naslednji formuli (Cockcroftova in Gaultova enačba). Vrednost kreatinina v serumu predstavlja stacionarno stanje ledvičnega delovanja:

$$\text{Moški: Kreatininski očistek (ml/min)} = \frac{\text{Telesna masa (kg)} \times (140 - \text{starost})}{72 \times \text{vrednost kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

Ženske: 0,85 x vrednost, izračunana po formuli za moške

Bolniki, ki se zdravijo z dializo

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, se med 3-urno dializo izloči približno 68 % celotne količine cefepima, ki je prisotna v telesu pred začetkom dialize. Pri bolnikih, ki se zdravijo s kontinuirano ambulantno peritonealno dializo, se cefepim lahko uporablja v enakih odmerkih, kot so priporočeni za bolnike z normalnim delovanjem ledvic, tj. 500 mg, 1 g ali 2 g, odvisno od resnosti okužbe, vendar z odmernim intervalom 48 ur.

Otroci z okvarjenim delovanjem ledvic

Ker je izločanje z urinom pri otrocih glavna pot izločanja cefepima (glejte poglavje 5.2), je treba odmerek zdravila Maxipime prilagoditi tudi pri tej skupini bolnikov. Uporabiti je treba enako podaljšanje intervala med odmerki in/ali zmanjšanje odmerka, kot so navedeni v tabeli 2. Če je na voljo le podatek o vrednosti kreatinina v serumu, se kreatininski očistek lahko oceni na enega od naslednjih načinov:

$$\text{Kreatininski očistek (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{telesna višina (centimetri)}}{\text{Vrednost kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

ali

$$\text{Kreatininski očistek (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{višina (centimetri)}}{\text{Vrednost kreatinina v serumu (mg/dl)}} - 3,6$$

Okvara delovanja jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter odmerka ni treba prilagajati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, cefalosporinske antibiotike, peniciline in druge betalaktamske antibiotike ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri vseh bolnikih, ki so kdaj imeli kakršnokoli obliko alergije, še posebej na zdravila, je treba antibiotike uporabljati previdno. Če se pojavi alergijska reakcija na zdravilo Maxipime, je treba uporabo zdravila prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. V primeru pojava hude preobčutljivostne reakcije bo morda potrebno zdravljenje z adrenalinom in drugo podporno zdravljenje.

Pri zdravljenju s skoraj vsemi protibakterijskimi učinkovinami, vključno z zdravilom Maxipime, so poročali o pojavu s *Clostridium difficile* povezane driske, ki lahko poteka kot blaga driska pa vse do usodnega kolitisa. Po uvedbi zdravljenja z antibiotiki je pri vseh bolnikih z drisko treba upoštevati možnost pojava s *C. difficile* povezane driske. Potrebna je skrbna anamneza, saj so poročali, da se je s *C. difficile* povezana driska pojavila več kot dva meseca po zdravljenju s protibakterijskimi učinkovinami. V primeru suma ali potrditve s *C. difficile* povezane driske bo trenutno zdravljenje z antibiotikom, ki ne deluje proti *C. difficile*, morda treba prekiniti.

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, kot je zmanjšano izločanje urina zaradi ledvične insuficience (kreatininski očistek ≤ 50 ml/min (0,83 ml/s)) ali drugih stanj, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je treba odmerek zdravila Maxipime prilagoditi, da se tako kompenzira počasnejše izločanje preko ledvic (glejte poglavje 4.2). Ker se pri bolnikih z ledvično insuficienco ali drugimi stanji, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, pri uporabi običajnih odmerkov lahko pojavijo visoke koncentracije antibiotika, ki so v serumu prisotne daljši čas, je pri teh bolnikih treba vzdrževalni odmerek cefepima zmanjšati. Vzdrževalni odmerek je treba določiti na osnovi stopnje okvare ledvic, resnosti okužbe in dovzetnosti povzročiteljev (glejte poglavje 4.2). Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o pojavu naslednjih resnih neželenih učinkov: reverzibilni encefalopatiji (motnje zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonusu, epileptičnih napadih (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali ledvični odpovedi (glejte poglavje 4.8). Večina primerov se je pojavila pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so prejeli zdravilo Maxipime v odmerkih, večjih od priporočenih v tabeli 2 "Shema vzdrževalnih odmerkov pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic". Simptomi nevrotoksičnih učinkov so običajno minili po prekinitvi zdravljenja s cefepimom in/ali opravljeni hemodializi, vendar pa so se nekateri primeri končali smrtno.

Kot drugi antibiotiki lahko tudi zdravilo Maxipime povzroči razrast neobčutljivih organizmov. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

Starostniki

V kliničnih študijah se je z zdravilom Maxipime zdravilo več kot 6.400 odraslih bolnikov, od katerih jih je bilo 35 % starih 65 let ali starejših, 16 % pa 75 let ali starejših. Pri starostnikih brez insuficience ledvic, ki so v kliničnih študijah prejeli običajni priporočeni odmerek za odrasle, sta bili klinična učinkovitost in varnost primerljivi s klinično učinkovitostjo in varnostjo pri ostalih mlajših odraslih bolnikih. Eliminacijski razpolovni čas je bil zmerno podaljšan, vrednost ledvičnega očistka pa manjša kot pri mlajših osebah. V primeru okvare delovanja ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Znano je, da se cefepim v pomembnem obsegu izloča preko ledvic. Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic obstaja večje tveganje za pojav toksičnih učinkov zdravila. Ker je pri starostnikih verjetnost zmanjšanega delovanja ledvic večja, je potrebna previdnost pri izbiri odmerka. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzirati (glejte poglavje 5.2). Pri starostnikih z ledvično insuficienco, ki so prejeli običajne odmerke cefepima, so poročali o pojavu hudih neželenih učinkov, vključno z reverzibilno encefalopatijo (motnje zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo),

mioklonusom, epileptičnimi napadi (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Izvidi Coombsovega testa so lahko lažno pozitivni (glejte poglavje 4.8).

V primeru uporabe zdravila Maxipime skupaj s potencialno nefrotoksičnimi zdravili, npr. aminoglikozidnimi antibiotiki ali močnimi diuretiki, je treba skrbno nadzirati delovanje ledvic.

Pri določanju glukoze v urinu se lahko pojavi lažno pozitivna reakcija, zato je za določanje glukoze v urinu priporočljivo uporabljati analizne metode na osnovi glukozne oksidaze.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Maxipime se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to nujno potrebno (glejte poglavje 5.3).

Cefepim se v zelo majhnih koncentracijah izloča v človeškem mleku. Pri doječih materah je treba zdravilo Maxipime uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Maxipime na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki zdravilo Maxipime običajno dobro prenašajo. Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preskušanjih (N = 5.598) so bile prebavne težave in preobčutljivostne reakcije. V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so nedvomno oziroma bi lahko bili povezani z uporabo zdravila Maxipime.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti pogostnosti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Infekcijske in parazitske bolezni:</i>	Občasni: Redki: Neznana:	Kandidoza ustne sluznice, vaginalne okužbe Kandidoza Superinfekcija, razrast bakterij
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Neznana:	Pozitiven Coombsov test Podaljšan protrombinski čas, podaljšan parcialni tromboplastinski čas, anemija, eozinofilija Trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija Aplastična anemija ^a , hemolitična anemija ^a , agranulocitoza
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Redki: Neznana:	Anafilaktična reakcija Anafilaktični šok, preobčutljivost ^b
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana:	Lažno pozitivni test glukoze v urinu
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana:	Zmedenost, halucinacije
<i>Bolezni živčevja:</i>	Občasni: Redki: Neznana:	Glavobol Krči, parestezija, paragevzija, omotica Koma, stupor, encefalopatija, motnje zavesti, mioklonus

<i>Žilne bolezni:</i>	Pogosti: Redki: Neznana:	Flebitis na mestu infundiranja Vazodilatacija Krvavitev ^a
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Redki:	Dispneja
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti: Občasni: Redki:	Driska Pseudomembranski kolitis, kolitis, navzea, bruhanje Abdominalna bolečina, zaprtost
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Pogosti:	Zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost bilirubina v krvi
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	Izpuščaj Eritem, urtikarija, pruritus Toksična epidermalna nekroliza ^a , Stevens-Johnsonov sindrom ^a , multiformni eritem ^a
<i>Bolezni sečil:</i>	Občasni: Neznana:	Zvišana vrednost sečnine v krvi, zvišana vrednost kreatinina v krvi Odpoved ledvic, toksična nefropatija ^a
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Redki:	Genitalni pruritus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti: Občasni: Redki:	Reakcije na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja Zvišana telesna temperatura, vnetje na mestu infundiranja Mrzlica
<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	Zvišana vrednost alkalne fosfataze

a: Neželeni učinki, ki so splošno znani neželeni učinki učinkovin iz te skupine zdravil

b: resne preobčutljivostne reakcije, ki lahko zahtevajo zdravljenje z adrenalinom in drugo podporno zdravljenje

Otroci

Pri dojenčkih in otrocih ima zdravilo Maxipime podoben profil varnosti kot pri odraslih. V kliničnih preskušanjih je bil kožni izpuščaj najpogostejši z zdravilom Maxipime povezani neželeni učinek.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru hudega prevelikega odmerjanja lahko hemodializa pomaga odstraniti cefepim iz telesa, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Peritonealna dializa je neučinkovita. O nenamernem prevelikem odmerjanju so poročali pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, ki so prejeli velike odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo encefalopatijo (motnje zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonus, epileptične napade (glejte poglavje 4.8).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cefalosporini četrte generacije, oznaka ATC: J01DE01

Cefepim je baktericidna učinkovina, ki deluje tako, da zavre sintezo bakterijske celične stene. Ima širok spekter delovanja proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, vključno z večino sevov, ki so odporni proti aminoglikozidnim antibiotikom ali cefalosporinom tretje generacije.

Cefepim dokazano deluje proti večini naslednjih mikroorganizmov:

Grampozitivni aerobi:

Staphylococcus aureus (vključno s sevi, ki tvorijo betalaktamazo)
Staphylococcus epidermidis (vključno s sevi, ki tvorijo betalaktamazo)
Drugi stafilokoki, vključno s *S. hominis*, *S. saprophyticus*
Streptococcus pyogenes (streptokoki skupine A)
Streptococcus agalactiae (streptokoki skupine B)
Streptococcus pneumoniae (vključno s sevi, ki so srednje odporni proti penicilinu, z MIK penicilina od 0,1 do 1 µg/ml)
Drugi betahemolitični streptokoki (skupine C, G, F), *S. bovis* (skupina D), streptokoki Viridans

Opomba: Večina sevov enterokokov, npr. *Enterococcus faecalis*, in proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni proti večini cefalosporinov, vključno s cefepimom.

Gramnegativni aerobi:

Pseudomonas sp., vključno s *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*
Escherichia coli
Klebsiella sp., vključno s *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*
Enterobacter sp., vključno z *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*
Proteus sp., vključno s *P. mirabilis*, *P. vulgaris*
Acinetobacter calcoaceticus (subsp. *anitratus*, *lwoffii*)
Aeromonas hydrophila
Capnocytophaga sp.
Citrobacter sp., vključno s *C. diversus*, *C. freundii*
Campylobacter jejuni
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae (vključno s sevi, ki tvorijo betalaktamazo)
Haemophilus parainfluenzae
Hafnia alvei
Legionella sp.
Morganella morganii
Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (vključno s sevi, ki tvorijo betalaktamazo)
Neisseria gonorrhoeae (vključno s sevi, ki tvorijo betalaktamazo)
Neisseria meningitidis
Pantoea agglomerans (prej znana kot *Enterobacter agglomerans*)
Providencia sp., vključno s *P. rettgeri*, *P. stuartii*
Salmonella sp.
Serratia, vključno s *S. marcescens*, *S. liquefaciens*
Shigella sp.
Yersinia enterocolitica

Opomba: Cefepim ne deluje proti številnim sevom *Stenotrophomonas maltophilia* (prej znana kot *Xanthomonas maltophilia* in *Pseudomonas maltophilia*).

Anaerobi:

Bacteroides sp.
Clostridium perfringens
Fusobacterium sp.
Mobiluncus sp.
Peptostreptococcus sp.
Prevotella melaninogenica (prej znana kot *Bacteroides melaninogenicus*)
Veillonella sp.

Opomba: Cefepim ne deluje proti *Bacteroides fragilis* in *Clostridium difficile*.

TESTI OBČUTLJIVOSTI

Difuzijske tehnike

Izvide laboratorijskega testiranja občutljivosti s standardiziranim posamičnim diskom (z uporabo 30- μ g cefepimskega diska) v skladu s CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) je treba interpretirati po naslednjih merilih:

Mikroorganizem	Premer območja (mm)		
	Občutljiv (O)	Srednje občutljiv (S)	Rezistenten (R)
Mikroorganizmi razen <i>Haemophilus</i> sp.* in <i>S. pneumoniae</i> *	≥ 18	15-17	≤ 14
<i>Haemophilus</i> sp.*	≥ 26	-*	-*

*Občutljivost izolatov teh vrst je treba testirati z uporabo posebnih metod testiranja. Občutljivost izolatov *Haemophilusa* sp. z območji < 26 mm je vprašljiva in jih je treba dodatno testirati. Izolate *S. pneumoniae* je treba testirati z 1- μ g oksacilinskim diskom. Izolate z oksacilinskim območjem ≥ 20 mm je mogoče obravnavati kot občutljive za cefepim.

Izvid 'Občutljiv' pomeni, da bodo koncentracije antibiotika, ki jih je običajno mogoče doseči v krvi, patogen verjetno zavrle. Izvid 'Srednje občutljiv' pomeni, da utegne biti organizem občutljiv, če se uporabijo veliki odmerki, ali če je infekcija omejena na tkiva in tekočine (npr. intersticijsko tekočino in urin), kjer antibiotik doseže veliko koncentracijo. Izvid 'Rezistenten' pomeni, da koncentracija antibiotika, ki jo je mogoče doseči, verjetno ne bo delovala zaviralno in je zato treba izbrati drugo zdravilo.

Mikroorganizme je treba testirati s cefepimskim diskom, ker je ugotovljeno, da cefepim *in vitro* deluje proti nekaterim sevom, rezistentnim na druge betalaktamske diske. Cefepimskega diska se ne sme uporabljati za ugotavljanje občutljivosti za druge cefalosporine. Standardizirani postopki kontrole kakovosti zahtevajo uporabo kontrolnih mikroorganizmov.

Dilucijske tehnike

Vrednosti MIK, dobljene s standardiziranimi dilucijskimi ali enakovrednimi metodami (npr. E-testTM), je treba interpretirati po naslednjih merilih:

Mikroorganizem	MIK (μ g/ml)		
	Občutljiv (O)	Srednje občutljiv (S)	Rezistenten (R)
Mikroorganizmi razen <i>Haemophilus</i> sp.* in <i>S. pneumoniae</i> *	≤ 8	16	≥ 32
<i>Haemophilus</i> sp.*	≤ 2	-*	-*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	$\leq 0,5$	1*	≥ 2

*Občutljivost izolatov teh vrst je treba testirati z uporabo posebnih metod testiranja. Občutljivost sevov *Haemophilusa* sp. z MIK večjo od 2 μ g/ml je vprašljiva in jih je treba dodatno testirati. Pri bolniku z meningitisom, z izoliranim in neodstranjenim *S. pneumoniae*, se pnevmokokni sevi s srednjem MIK za cefepim lahko odzovejo na zdravljenje s cefepimom.

Podobno kot difuzijske tudi dilucijske tehnike zahtevajo uporabo kontrolnih laboratorijskih mikroorganizmov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Povprečne koncentracije cefepima v plazmi pri normalnih odraslih moških v različnih časovnih intervalih po enkratni 30-minutni intravenski infuziji ali intramuskularni injekciji 500 mg, 1 g ali 2 g, so prikazane v tabeli 3.

TABELA 3
Povprečne koncentracije cefepima v plazmi ($\mu\text{g/ml}$)
pri zdravih odraslih osebah moškega spola

Odmerek cefepima	0,5 ure	1 ura	2 uri	4 ure	8 ur	12 ur
500 mg i.v.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg i.m.	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Absorpcija

Po intramuskularni aplikaciji se cefepim popolnoma absorbira.

Porazdelitev

Koncentracije cefepima v določenih tkivih in telesnih tekočinah so prikazane v tabeli 4.

Vezava cefepima na serumske proteine je v povprečju 16,4-odstotna in ni odvisna od koncentracije v serumu.

TABELA 4
Povprečne koncentracije cefepima v različnih telesnih tekočinah ($\mu\text{g/ml}$) in tkivih ($\mu\text{g/g}$) pri zdravih odraslih osebah moškega spola

Tkivo ali tekočina	Odmerek (i.v.)	Povprečni čas vzorčenja po odmerku (ure)	Povprečna koncentracija
Urin	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3.120
Žolč	2 g	9,4	17,8
Peritonealna tekočina	2 g	4,4	18,3
Tekočina v mehurjih	2 g	1,5	81,4
Bronhialna sluznica	2 g	4,8	24,1
Sputum	2 g	4,0	7,4
Prostata	2 g	1,0	31,5
Slepič	2 g	5,7	5,2
Žolčnik	2 g	8,9	11,9

Presnova

Cefepim se presnovi v N-metilpirolidin, ki se hitro pretvori v N-oksidi. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči približno 85 % apliciranega odmerka. Koncentracije nespremenjenega cefepima v urinu so velike. V urinu je manj kot 1 % apliciranega odmerka prisotnega v obliki N-metilpirolidina, 6,8 % v obliki N-oksida in 2,5 % v obliki epimera cefepima.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja cefepima je približno 2 uri in se v razponu odmerkov od 250 mg do 2 g ne spreminja glede na odmerek. Pri zdravih osebah, ki so 9 dni prejemale odmerke do 2 g i.v. na 8 ur, ni prišlo do kopičenja. Celotni telesni očistek je bil povprečno 120 ml/min (2 ml/s). Povprečni ledvični očistek cefepima je 110 ml/min (1,83 ml/s), kar kaže, da se cefepim izloča skoraj izključno z ledvičnimi mehanizmi, predvsem z glomerulno filtracijo.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih s cistično fibrozo (n=24, mediana starost 15 let, razpon od 5 do 47 let) so pri zdravljenju akutnega pljučnega poslabšanja z zdravilom Maxipime dokazali klinično izboljšanje. Pri tej skupini bolnikov z antibiotičnim zdravljenjem bakteriološke eradicacije morda ne bo mogoče doseči. Pri bolnikih s cistično fibrozo niso opazili klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki cefepima. Pri tej skupini bolnikov odmerka zdravila Maxipime ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različnimi stopnjami insuficience ledvic je razpolovni čas izločanja podaljšan. Povezava med skupnim telesnim očistkom in kreatininskim očistkom je linearna, kar služi kot osnova za priporočene prilagoditve odmerka pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.2). Povprečni razpolovni

čas pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki se zdravijo z dializo je pri hemodializi 13 ur, pri kontinuirani ambulantni peritonealni dializi pa 19 ur.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter se farmakokinetika cefepima po aplikaciji enkratnega 1 g odmerka ni spremenila. Pri tej skupini bolnikov odmerka ni treba prilagajati.

Starostniki

Pri zdravih prostovoljcih, starih 65 let ali starejših, ki so prejeli 1 g zdravila Maxipime v obliki enkratnega intravenskega odmerka, je bila vrednost AUC večja, vrednost ledvičnega očistka pa manjša kot pri mlajših osebah. Pri starostnikih je treba odmerek prilagoditi, če je delovanje ledvic oslABLjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Otroci in mladostniki

Farmakokinetiko cefepima po enkratnem in večkratnih odmerkih so ocenili pri bolnikih starih od 2,1 meseca do 11,2 leti, ki so prejeli odmerke 50 mg/kg v obliki intravenske infuzije ali intramuskularne injekcije. Bolniki so večkratni odmerek prejeli na 8 ali 12 ur, prejeli pa so jih vsaj 48 ur.

Po enkratnem intravenskem odmerku je skupni telesni očistek v povprečju znašal 3,3 ml/min/kg, povprečni volumen porazdelitve pa 0,3 l/kg. Skupni srednji razpolovni čas izločanja je bil 1,7 ure. Povprečna vrednost nespremenjenega cefepima v urinu je bila 60,4 % prejetega odmerka. Ledvični očistek je bil glavna pot izločanja in je v povprečju znašal 2,0 ml/min/kg.

Po večkratnih intravenskih odmerkih so bile povprečne plazemske koncentracije cefepima v stanju dinamičnega ravnovesja podobne kot po prejemu prvega odmerka. Pri večkratnih odmerkih so opazili le rahlo kopičenje.

Drugi farmakokinetični parametri se pri dojenčkih in otrocih niso razlikovali pri določitvi po prvem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja, ne glede na shemo odmerjanja (na 12 ur ali na 8 ur). Prav tako ni bilo razlik v farmakokinetiki med bolniki različnih starosti in med bolniki moškega in ženskega spola.

Po intramuskularni injekciji v stanju dinamičnega ravnovesja so bile srednje največje plazemske koncentracije 68 µg/ml dosežene v srednjem času 0,75 ure. Srednje najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so znašale 6,0 µg/ml po 8 urah. Biološka uporabnost po intramuskularni aplikaciji je bila 82-odstotna.

Koncentracije cefepima v cerebrospinalnem likvorju v primerjavi s plazmo so prikazane v tabeli 5.

TABELA 5
Povprečne (SD) koncentracije cefepima v plazmi (PL) in cerebrospinalnem likvorju (CSL)
ter razmerja CSL/PL pri dojenčkih in otrocih*

Čas vzorčenja (ure)	N	Koncentracija v plazmi (µg/ml)	Koncentracija v CSL (µg/ml)	Razmerje CSL/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

*Bolniki so bili stari od 3,1 meseca do 12,0 let; povprečna starost (SD) je bila 2,6 (3,0) let. Bolnike s sumom na okužbo osrednjega živčevja so zdravili s cefepimom v odmerku 50 mg/kg v obliki 5- do 20-minutne intravenske infuzije na 8 ur. Izbranim bolnikom so ob prikazanih časih vzorčenja po koncu

infundiranja na 2. ali 3. dan zdravljenja s cefepimom vzeli po en vzorec plazme in cerebrospinalnega likvorja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost, mutagenost, okvara plodnosti

Dolgoročne raziskave za oceno kancerogenega potenciala pri živalih niso bile izvedene. Testi genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da cefepim ne deluje genotoksično. Standardni testi za oceno plodnosti pri podganah niso pokazali okvare plodnosti.

Reprodukcijske raziskave pri miših, podganah in kuncih niso odkrile znakov prizadete plodnosti ali škodljivega delovanja na plod. Pri nosečnicah ustrezno nadzorovane raziskave niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Kot raztopin večine betalaktamskih antibiotikov se tudi raztopine zdravila Maxipime zaradi fizikalne ali kemijske inkompatibilnosti ne sme dodajati raztopinam metronidazola, vankomicina, gentamicina, tobramicinijevega sulfata ali netilmicinijevega sulfata. Če je indicirano sočasno zdravljenje z zdravilom Maxipime, je treba vsakega od teh antibiotikov aplicirati ločeno.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirano raztopino shranjujte do 24 ur pri temperaturi do 25 °C ali 7 dni v hladilniku (2 °C – 8 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, zaščiten pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala (steklo tipa I).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravenska uporaba: Intravenska uporaba je primernejša za bolnike s hudimi ali življenjsko nevarnimi okužbami, še posebej če obstaja možnost šoka.

Za neposredno intravensko aplikacijo zdravilo Maxipime pripravite s sterilno vodo za injekcije, 5 % raztopino glukoze za injekcije ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije. Potrebne količine topila so prikazane v tabeli 6. Medtem, ko bolnik prejema kompatibilno intravensko tekočino (glejte Zdržljivost), zdravilo počasi injicirajte v času treh do petih minut neposredno v veno ali v cevko infuzijskega kompleta.

Za intravensko infundiranje pripravite 1-g ali 2-g vialo zdravila Maxipime, kot je opisano zgoraj za neposredno intravensko aplikacijo, nato pa ustrezno količino dobljene raztopine dodajte v i.v. vsebnik,

v katerem je ena od združljivih intravenskih tekočin. Dobljeno raztopino infundirajte približno 30 minut.

Intramuskularna uporaba: Zdravilo Maxipime pripravite z enim od naslednjih topil v količini, prikazani v tabeli 6: sterilno vodo za injekcije, 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije, 5 % raztopino glukoze za injekcije ali bakteriostatično vodo za injekcije s parabeni ali benzilalkoholom. Nato ga aplicirajte v obliki globoke intramuskularne injekcije v veliko mišico (npr. zgornji zunanji kvadrant m. gluteusa maximusa).

V farmakokinetični raziskavi so na enem samem injekcijskem mestu dajali odmerke do 1 g (volumen < 3,1 ml). Največji intramuskularni odmerek (2 g/6,2 ml) so aplicirali na dveh injekcijskih mestih.

Čeprav je zdravilo Maxipime mogoče pripraviti z 0,5 % ali 1,0 % raztopino lidokainijevega klorida, to običajno ni potrebno, saj je bolečina pri intramuskularni aplikaciji zdravila Maxipime malenkostna ali pa je ni.

TABELA 6

Priprava raztopin zdravila Maxipime

	Količina topila, ki ga je treba dodati (ml)	Približna količina v viali (ml)	Približna koncentracija cefepima (mg/ml)
Intravenska uporaba			
1-g viala	10	11,4	90
2-g viala	10	12,8	160
Intramuskularna uporaba			
1-g viala	3,0	4,4	230

Združljivost:

Intravenska uporaba: Zdravilo Maxipime (cefepimijev klorid za injekcije) je v koncentracijah od 1 do 40 mg/ml združljivo z eno od naslednjih intravenskih infuzijskih tekočin: 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 5 % in 10 % raztopino glukoze za injiciranje, M/6 raztopino natrijevega laktata za injiciranje, raztopino 5 % glukoze in 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje, Ringerjevim laktatom in 5 % raztopino glukoze za injiciranje. Te raztopine so pri nadzorovani sobni temperaturi (20 – 25 °C) stabilne do 24 ur, v hladilniku (2 – 8 °C) pa 7 dni.

Podatki o združljivosti in stabilnosti dodanih snovi z zdravilom Maxipime so povzeti v spodnji tabeli:

Koncentracija zdravila Maxipime	Dodana snov in koncentracija	Raztopine za intravensko infundiranje	Čas stabilnosti	
			ST/S	V hladilniku
40 mg/ml	amikacin 6 mg/ml	NK ali 5RG	24 ur	7 dni
40 mg/ml	ampicilin 1 mg/ml	5RG	8 ur	8 ur
40 mg/ml	ampicilin 10 mg/ml	5RG	2 uri	8 ur
40 mg/ml	ampicilin 1 mg/ml	NK	24 ur	48 ur
40 mg/ml	ampicilin 10 mg/ml	NK	8 ur	48 ur
4 mg/ml	ampicilin 40 mg/ml	NK	8 ur	8 ur
4-40 mg/ml	klindamicin 0,25-6 mg/ml	NK ali 5RG	24 ur	7 dni
4 mg/ml	heparin 10-50 enot/ml	NK ali 5RG	24 ur	7 dni
4 mg/ml	kalijev klorid 10-40 mEq/ml	NK ali 5RG	24 ur	7 dni
4 mg/ml	teofilin 0,8 mg/ml	5RG	24 ur	7 dni
1-4 mg/ml	NA	raztopina za parenteralno prehrano ^a	8 ur	3 dni
0,125-0,25 mg/ml	NA	raztopina za peritonealno dializo ^b	24 ur pri ST/S ali 37 °C	7 dni

^a = 4,25 % Aminosyn^R II v 25 % glukozi z elektroliti in kalcijem

^b = Inpersol^R s 4,25 % glukozo

NK = 0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje

5RG = 5 % raztopina glukoze za injiciranje

NA = ne pride v poštev

ST/S = sobna temperatura in svetloba

Kot raztopin večine betalaktamskih antibiotikov se tudi raztopine zdravila Maxipime zaradi fizikalne ali kemijske inkompatibilnosti ne sme dodajati raztopinam metronidazola, vankomicina, gentamicina, tobramicinijevega sulfata ali netilmicinijevega sulfata. Če je indicirano sočasno zdravljenje z zdravilom Maxipime, je treba vsakega od teh antibiotikov aplicirati ločeno.

Intramuskularna uporaba: Po navodilih (v tabeli 6) pripravljeno zdravilo Maxipime je pri nadzorovani sobni temperaturi (20 – 25 °C) stabilno 24 ur, v hladilniku (2 – 8 °C) pa 7 dni, če so uporabljena naslednja topila: sterilna voda za injicije, 0,9 % raztopina natrijevega klorida za injicije, 5 % raztopina glukoze za injicije, bakteriostatična voda za injicije s parabeni ali benzilalkoholom, ali pa 0,5 % ali 1 % raztopina lidokainijevega klorida.

OPOMBA: Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred aplikacijo pregledati glede prisotnosti delcev. Če so prisotni delci, se zdravila ne sme uporabiti.

Tako kot pri drugih cefalosporinih lahko pripravljena raztopina potemni do rumeno-jantarne barve, ne da bi zdravilo izgubilo učinek.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Olivova 4
110 00 Praga 1
Češka

Odgovoren za trženje v Sloveniji:
PharmaSwiss d.o.o., Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Maxipime 1 g prašek za raztopino za injiciranje: 5363-I-1853/10
Maxipime 2 g prašek za raztopino za injiciranje: 5363-I-1854/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 25.02.2002
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 25.02.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. december 2009