

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CEFEPIM AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

CEFEPIM AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cefepim AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 1,19 g cefepimijevega diklorida monohidrata, kar ustreza 1,0 g cefepima.

Cefepim AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 2,38 g cefepimijevega diklorida monohidrata, kar ustreza 2,0 g cefepima.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel ali skoraj bel kristaliničen prašek.

Po rekonstituciji ima raztopina pH med 4,2 in 5,2 in osmolalnost med 383 in 389 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cefepim AptaPharma je indicirano za zdravljenje spodaj navedenih okužb, ki jih povzročajo za cefepim občutljivi patogeni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odrasli in mladostniki starejši od 12 let s telesno maso > 40 kg:

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo v kombinaciji, ali potencialno v kombinaciji, z eno od spodaj navedenih okužb:

- zunajbolnišnične okužbe spodnjih dihalnih poti in huda pljučnica,
- zapletene in nezapletene okužbe sečil,
- febrilne epizode pri nevtropeničnih bolnikih. Pri empiričnem zdravljenju bolnikov s febrilno nevtropenijo: za empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo je indicirana monoterapija s cefepimom. Pri bolnikih z velikim tveganjem za hudo okužbo (npr. pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili kostni mozeg, pri bolnikih s hipotenzijo, hematološkimi malignimi boleznimi ali hudo ali dolgotrajno nevtropenijo) monoterapija z antibiotiki morda ne bo primerna. Ni dovolj podatkov, ki bi podprli učinkovitost monoterapije s cefepimom pri teh bolnikih. (glejte poglavje 5.1.).
- okužbe žolčevodov.

Otroci stari 2 meseca do 12 let s telesno maso ≤ 40 kg:

- febrilne epizode med nevtropenijo, ko je predvideno trajanje nevtropenije kratko. Glede na klinične podatke, ki so na voljo za dojenčke in otroke, ni priporočena uporaba monoterapije s cefepimom.

Upoštevati je treba uradna priporočila glede pravilne uporabe antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli bolniki z normalnim delovanjem ledvic

Običajni priporočeni odmerki za monoterapijo ali sočasno uporabo z drugimi zdravili so naslednji:

Vrsta okužbe	Odmerek in pot uporabe	Odmerni interval
Zunajbolnišnične okužbe spodnjih dihalnih poti Nezapleteni pielonefritis	1 g, i.v. ali i.m.	2x/dan
Hude okužbe: septikemija/bakteriemija, pljučnica, zapletene okužbe sečil, okužbe žolčevodov	2 g, i.v.	2x/dan
Febrilne epizode pri nevtropeničnih bolnikih*	2 g, i.v.	2x do 3x/dan
Hude okužbe s Pseudomonasom	2 g, i.v.	3x/dan

* Odmerek 2 g trikrat na dan je bil uporabljen samo kot monoterapija.

Zdravljenje običajno traja 7 do 10 dni, vendar je pri hujših okužbah lahko potrebno tudi daljše zdravljenje.

Za zdravljenje febrilnih epizod pri nevtropeničnih bolnikih trajanje zdravljenja običajno ne sme biti krajše od 7 dni ali dokler nevtropenija ne mine.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Cefepim se izloča skozi ledvice, izključno z glomerulno filtracijo. Posledično je treba pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min) odmerek prilagoditi manjšemu izločanju skozi ledvice. Za določitev vzdrževalnega odmerka je treba oceniti glomerulno filtracijo.

Protokoli za prilagajanje odmerkov pri osebah z zmanjšanim delovanjem ledvic so opisani v spodnji tabeli:

	Kreatininski očistek (ml/min)			
Običajni odmerek	50 – 30	29 – 11	≤ 10	bolniki, ki se zdravijo s hemodializo
1 g, 2x/dan	1 g, 1x/dan	500 mg, 1x/dan	250 mg, 1x/dan	polnilni odmerek: 1 g, kateremu sledi 500 mg 1x/dan *
2 g, 2x/dan	2 g, 1x/dan	1g, 1x/dan	500 mg, 1x/dan	polnilni odmerek: 1 g, kateremu sledi 500 mg 1x/dan *
2 g, 3x/dan	1 g, 3x/dan	1 g, 2x/dan	1 g, 1x/dan	polnilni odmerek: 1 g, kateremu sledi 500 mg 1x/dan *
50 mg/kg 3x/dan	25 mg/kg 3x/dan	25 mg/kg 2x/dan	25 mg/kg 1x/dan	

* na dializne dni je treba dati odmerek po končani dializi

Če je na voljo le podatek o vrednosti kreatinina v serumu, se kreatininski očistek lahko oceni z Cockcroft-Gaultovo enačbo. Vrednost kreatinina v serumu naj predstavlja stabilno stanje delovanja ledvic:

$$\text{moški: CrCl} = \frac{\text{telesna masa (v kg)} \times (140 - \text{starost [v letih]})}{72 \times \text{vrednost kreatinina v serumu (v mg/dl)}}$$

ženske: CrCl = 0,85 x vrednost, izračunana po formuli za moške

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, je glede na farmakokinetične značilnosti cefepima treba odmerke zmanjšati. Ti bolniki morajo prvi dan prejeti polnilni odmerek 1 g, ki mu sledi 500 mg naslednje dni. Približno 68 % celotnega cefepima, prisotnega v telesu, se izloči po 3 urah dialize. Na dan dialize je treba cefepim dati po končani dializi. Kolikor je mogoče, je treba cefepim dajati vsak dan ob istem času.

Pri bolnikih na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi se lahko cefepim daje v priporočenih odmerkih za osebe z normalnim delovanjem ledvic, vendar vsakih 48 ur.

Pediatrična populacija

Mladostniki starejši od 12 let s telesno maso > 40 kg:

Običajni priporočeni odmerki za monoterapijo ali sočasno uporabo z drugimi zdravili so enaki kot pri odrasli populaciji. Tudi trajanje zdravljenja je enako priporočenemu pri odrasli populaciji.

Otroci stari 2 meseca do 12 let s telesno maso ≤ 40 kg:

50 mg/kg, i.v., 3-krat na dan. Glede na klinične podatke, ki so na voljo za dojenčke in otroke, uporaba cefepima v monoterapiji ni priporočljiva.

Trajanje zdravljenja je enako kot pri odrasli populaciji in običajno traja od 7 do 10 dni, vendar je pri hujših okužbah morda potrebno daljše zdravljenje. Za zdravljenje febrilnih epizod pri

nevtropeničnih bolnikih trajanje zdravljenja običajno ne sme biti krajše od 7 dni ali dokler nevtropenija ne mine.

Način uporabe

Cefepim AptaPharma 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se lahko daje intravensko (i.v.) s počasno, 3 do 5 minutno intravensko injekcijo, s 30-minutno infuzijo ali z globoko intramuskularno injekcijo (i.m.).

Cefepim AptaPharma 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se lahko daje intravensko (i.v.) s počasno, 3 do 5 minutno intravensko injekcijo ali s 30-minutno infuzijo (glejte poglavje 6.6).

Rekonstituirana raztopina zdravila Cefepim AptaPharma je bistra in praktično brez vidnih delcev.

4.3 Kontraindikacije

Cefepim je kontraindiciran pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli:

- preobčutljivostne reakcije na cefepim ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- preobčutljivostne reakcije na drug cefalosporin (glejte poglavje 4.4) ali betalaktamski antibiotik (npr. penicilin, monobaktam in karbapenemski antibiotik).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Encefalopatija

Betalaktamski antibiotiki predstavljajo tveganje za encefalopatijo (zmedenost, motnje zavesti, epilepsija ali nenormalno gibanje), zlasti v primeru prevelikega odmerjanja in/ali okvare ledvic, predvsem pri starejših bolnikih.

Preobčutljivostne reakcije

Pri kakršnih koli simptomih alergije je treba prekiniti zdravljenje.

Tako kot pri drugih betalaktamskih antibiotikih so poročali o primerih hudih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcij.

Pred začetkom zdravljenja s cefepimom je treba skrbno preveriti, ali je bolnik že imel preobčutljivostne reakcije na cefepim, betalaktame ali druga zdravila. Stopnja navzkrižnih reakcij med penicilinom in cefalosporini je 5–10 %. Cefalosporine je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih, občutljivih na penicilin. Med dajanjem prvega odmerka je potreben strog zdravniški nadzor.

Uporaba cefalosporinov je kontraindicirana pri osebah z anamnezo neposredne alergije na cefalosporine. Če obstaja kakršen koli dvom, mora biti med dajanjem prvega odmerka prisoten zdravnik, da lahko zdravi morebitno anafilaktično reakcijo.

Zdravilo Cefepim AptaPharma je treba previdno dajati bolnikom z astmo ali tistim, ki so nagnjeni k alergijam.

Resne preobčutljivostne reakcije lahko zahtevajo aplikacijo adrenalina ali drugega podpornega zdravljenja.

Driska, povezana z bakterijo Clostridium difficile

Pri zdravljenju s številnimi antibiotiki, vključno s cefepimom so poročali o pojavu driske, povezane z bakterijo *Clostridium difficile*. Ta driska je lahko tako huda kot psevdomembranski kolitis, ki je lahko smrten. Pomembno je, da pomislimo na to diagnozo pri bolnikih z drisko, ki se pojavi med ali po uporabi antibiotikov, saj so primere opazili tudi do 2 meseca po prekinitvi zdravljenja.

Ta dogodek, ki je pri cefalosporinih redek, zahteva takojšnjo prekinitev zdravljenja in uvedbo ustreznega specifičnega antibiotičnega zdravljenja. V takem primeru se je treba izogibati dajanju izdelkov, ki spodbujajo zastajanje blata.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) ali drugimi stanji, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, je treba prilagoditi odmerek cefepima (glejte poglavje 4.2) manjši hitrosti izločanja cefepima in preprečiti klinične odzive, ki jih povzročajo visoke koncentracije antibiotika v plazmi.

Odmerjanje je treba prilagoditi stopnji ledvične okvare, resnosti okužbe in občutljivosti povzročiteljev (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Superinfekcija

Kot pri drugih antibiotikih lahko uporaba cefepima povzroči prekomerno rast neobčutljivih mikroorganizmov. Če med zdravljenjem pride do sekundarne okužbe, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

Starejši

Od 6400 odraslih, vključenih v klinična preskušanja, jih je bilo 35 % starejših od 65 let in 16 % starejših od 75 let. Proučevali so porazdelitev cefepima pri starejših bolnikih (> 65 let). Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Ker pa se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je treba odmerek prilagoditi stanju bolnikovega delovanja ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri sočasni uporabi cefepima z drugimi potencialno nefrotoksičnimi antibiotiki (zlasti aminoglikozidi) ali z močnimi diuretiki je priporočljivo spremljati delovanje ledvic.

Motnje pri laboratorijskih preiskavah

Pri bolnikih, zdravljenih s cefepimom dvakrat na dan, so poročali o pozitivnih rezultatih Coombsovih testov brez znakov hemolize.

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih testov za glukozo v urinu pri metodah z redukcijo bakra. Zato je priporočljiva uporaba testov glukoze, ki temeljijo na encimskih reakcijah z glukozno oksidazo.

Antibakterijsko delovanje

Zaradi sorazmerno omejenega spektra protibakterijskega delovanja cefepim ni primeren za zdravljenje nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že ugotovljen in je znano, da je občutljiv ali obstaja zelo velika verjetnost, da bo najverjetnejši povzročitelj(-i) primeren za zdravljenje s cefepimom (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bakteriostatični antibiotiki

Sočasno zdravljenje z bakteriostatičnimi antibiotiki lahko moti delovanje betalaktamskih antibiotikov.

Posebne težave, povezane z neravnovesji vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*)

Pri bolnikih, ki so jemali antibiotike, so poročali o številnih primerih povečanja aktivnosti peroralnih antikoagulantov. Zdi se, da so dejavniki tveganja infekcijski ali vnetni dejavniki ter starost in splošno stanje bolnika. V teh okoliščinah je težko razlikovati med patologijo okužbe same in njenim zdravljenjem kot vzrokoma nastanka neravnovesja v vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja. Vendar pa so pogosteje vključeni nekateri razredi antibiotikov, zlasti fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol in nekateri cefalosporini.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na podlagi podatkov, pridobljenih na živalih, ni dokazov, da bi cefepim povzročal malformacije ali imel fetotoksične učinke.

Zaradi pomanjkanja ustreznih nadzorovanih kliničnih preskušanj pri nosečnicah je priporočljivo, da se cefepim uporablja pri nosečnicah le, če je to nujno potrebno in če korist zdravljenja upravičuje možno tveganje.

Dojenje

Cefepim se v materino mleko izloča v zelo nizkih koncentracijah, zaužite količine pa so veliko nižje od terapevtskih odmerkov.

Zato je treba cefepim uporabljati med dojenjem le po zelo natančni oceni razmerja med pričakovanimi koristmi in možnimi tveganji. Če se pri dojenčku pojavijo driska, kandidiaza ali izpuščaji, je treba dojenje (ali zdravljenje) prekiniti.

Plodnost

Raziskave na podganah niso pokazale vpliva na plodnost. Podatki o učinku cefepima na plodnost pri ljudeh niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To zdravilo lahko pomembno vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zlasti zaradi možnega pojava encefalopatije (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

4.8 Neželeni učinki

Spodnja tabela navaja neželene učinke po organskih sistemih (izrazi MedDRA) in pogostnosti z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	občasni	kandidoza ustne sluznice
	redki	kandidoza
	zelo redki	vaginalne okužbe
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	pogosti	anemija, eozinofilija
	občasni	trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija
	neznana	aplastična anemija*, hemolitična anemija*, agranulocitoza
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	redki	anafilaktična reakcija, angioedem
	zelo redki	anafilaktični šok
<i>Psihiatrične motnje</i>	neznana	halucinacije**, zmedenost**
<i>Bolezni živčevja</i>	redki	glavobol, parestezija
	zelo redki	konvulzije, disgevizija, omotica
	neznana	encefalopatija**, konvulzivni napadi**, spremenjeno stanje

		zavesti**, epilepsija**, mioklonus**, koma
<i>Žilne bolezni</i>	občasni	flebitis na mestu injiciranja, tromboflebitis na mestu injiciranja
	zelo redki	hipotenzija, vazodilatacija
	neznana	krvavitev*
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	redki	dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	pogosti	driska
	občasni	navzea, bruhanje
	redki	zaprtost
	zelo redki	psevdomembranski kolitis, kolitis, abdominalna bolečina, razjede v ustih
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosti	izpuščaj
	občasni	eritem, urtikarija, pruritus
	neznana	toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, multiformni eritem*
<i>Bolezni sečil</i>	redki	ledvična odpoved
	neznana	toksična nefropatija*
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	redki	genitalni pruritus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pogosti	reakcije na mestu infundiranja
	občasni	vnetje na mestu infundiranja, bolečina in vnetje na mestu i.m. ali i.v. injiciranja, zvišana telesna temperatura,
	redki	mrzlica
<i>Preiskave</i>	zelo pogosti	pozitiven Coombsov test
	pogosti	zvišana vrednost alkalne fosfataze, alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, zvišana vrednost bilirubina v krvi, podaljšan protrombinski čas, podaljšan aktivirani delni tromboplastinski čas
	občasni	prehodno zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina
	zelo redki	zmanjšanje fosforemije
	neznana	lažno pozitivna glikozurija*

* Ti neželeni učinki so bili na splošno pripisani drugim zdravilom v istem razredu

** Betalaktamski antibiotiki so povezani s tveganjem za encefalopatijo (zmedenost, motnje zavesti, epilepsija ali nenormalno gibanje), zlasti v primeru prevelikega odmerjanja in/ali

okvare ledvic, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.9). Simptomi nevrotoksičnosti se izboljšajo po prekinitvi zdravljenja in/ali po hemodializi. Poročali so o nekaterih smrtnih primerih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,
Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Betalaktamski antibiotiki predstavljajo tveganje za encefalopatijo (zmedenost, motnje zavesti, epilepsijo ali nenormalne gibe), zlasti v primerih prevelikega odmerjanja in/ali okvare ledvic. V primeru hudega prevelikega odmerjanja in zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je mogoče koncentracijo cefepima v serumu znižati s hemodializo. Peritonealna dializa je neučinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi betalaktamski antibiotiki, Cefalosporini četrte generacije; oznaka ATC: J01DE01.

Klinična učinkovitost in varnost

Bolniki s febrilno nevtropenijo:

Varnost in učinkovitost empiričnega zdravljenja febrilne nevtropenije z monoterapijo s cefepimom so ovrednotili v dveh multicentričnih randomiziranih kliničnih preskušanjih, v katerih so primerjali monoterapijo s cefepimom (v odmerku 2 g, i.v., vsakih 8 ur) z monoterapijo s ceftazidimom (v odmerku 2 g, i.v., vsakih 8 ur). V preskušanja je bilo skupaj vključenih 317 bolnikov.

Preglednica 1: Značilnosti vključene populacije bolnikov

Demografski podatki o bolnikih, ki jih je mogoče oceniti (samo 1. epizoda)		
	Cefepim	Ceftazidim
število bolnikov	164	153
mediana starosti (leta)	56,0 (interval, 18 – 82)	55, (interval, 16 – 84)
moški	86 (52 %)	85 (56 %)
ženske	78 (48 %)	68 (44 %)

levkemija	65 (40 %)	52 (34 %)
druge hematološke malignosti	43 (26 %)	36 (24 %)
solidni tumorji	54 (33 %)	56 (37%)
mediana absolutnega števila nevtrofilcev (nadir) (celice/ μ l)	20,0 (interval, 0 – 500)	20,0 (interval, 0 – 500)
mediana trajanja nevtropenije (dnevi)	6,0 (interval, 0 – 39)	6,0 (interval, 0 – 32)
stalni kateter	97 (59 %)	86 (56 %)
profilaktična antibiotična terapija	62 (38 %)	64 (42 %)
presaditev kostnega mozga	9 (5 %)	7 (5 %)
SKT < 90 mmHg ob vključitvi	7 (4 %)	2 (1 %)

SKT = sistolični krvni tlak

Preglednica 2: Opažene stopnje kliničnega odziva. Pri vseh ovrednotenih parametrih je bil cefepim terapevtsko enakovreden ceftazidimu.

Odzivi pri empiričnem zdravljenju bolnikov s febrilno nevtropenijo		
ocenjeni parametri	% odziva	
	Cefepim (n = 164)	Ceftazidim (n = 153)
Primarna epizoda je izzvenela brez spremembe zdravljenja, brez nove febrilne epizode ali okužbe in s peroralno antibiotično terapijo po zaključku zdravljenja	51	55
Primarna epizoda je izzvenela brez spremembe zdravljenja, brez nove febrilne epizode ali okužbe in brez peroralne antibiotične terapije po zdravljenju.	34	39
Preživetje, spremembe v zdravljenju.	93	97
Primarna epizoda je izzvenela brez spremembe zdravljenja, s peroralno antibiotično terapijo, ki je	62	67

sledila zaključku zdravljenja.		
Primarna epizoda je izzvenela brez spremembe zdravljenja in brez peroralne antibiotične terapije po zdravljenju.	46	51

Ni dovolj podatkov, ki bi podprli učinkovitost monoterapije s cefepimom pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj hudih okužb (vključno z bolniki, ki so jim nedavno presadili kostni mozeg, bolniki s hipotenzijo, hematološkimi malignimi boleznimi ali hudo ali dolgotrajno nevtropenijo). Za bolnike s septičnim šokom ni podatkov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (FK/FD)

Učinkovitost je v veliki meri odvisna od časa, v katerem koncentracija zdravila preseže minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) zadevnega patogena.

Mehanizmi odpornosti

Cefepim ima nizko afiniteto za kromosomsko kodirane betalaktamaze in je zelo odporen na hidrolizo večine betalaktamaz.

Bakterijska odpornost na cefepim je lahko posledica enega ali več naslednjih mehanizmov:

- zmanjšana afiniteta beljakovin, ki vežejo penicilin, za cefepim,
- nastajanje betalaktamaz, ki lahko učinkovito hidrolizirajo cefepim (npr. več betalaktamaz razširjenega spektra in kromosomsko posredovanih betalaktamaz),
- neprepustnost zunanje membrane gramnegativnih organizmov, kar omejuje dostop cefepima do beljakovin, ki vežejo penicilin,
- iztočne črpalke za učinkovine.

Med cefepimom in drugimi cefalosporini in penicilini obstaja delna ali popolna navzkrižna odpornost.

Testiranje cefepima se izvaja s standardno serijo razredčitev. Za občutljive in odporne mikrobe so bile določene naslednje minimalne inhibitorne koncentracije:

Mejne vrednosti EUCAST (Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila) (različica 12.0, 1. 1. 2022)

Mikroorganizem	občutljiv (mg/l)	odporen (mg/l)
enterobakterije	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	opomba ¹	opomba ¹
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C in G	opomba ²	opomba ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	> 2
streptokoki skupine viridans	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 4
mejne vrednosti PK/PD (ki niso povezane z vrsto)	≤ 4	> 8

<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 1	> 4
-----------------------	-----	-----

¹ O občutljivosti stafilokokov za cefalosporine, ki se uporabljajo za stafilokokne okužbe, se sklepa na podlagi občutljivosti za cefoksitin.

² O občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G za cefalosporine se sklepa na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se za izbrane vrste lahko razlikuje geografsko in časovno, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Nasvet izvedenca je nujno potreben, ko je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je korist uporabe učinkovine vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Običajno občutljive vrste
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljivi na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (vklj. s sevi, odpornimi na penicilin) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>

Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Naravno odporne vrste
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen na meticilin)
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobi</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>

Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o V času objave te tabele ni bilo na voljo aktualnih podatkov. Predvidena občutljivost je povezana po primarni literaturi, standardnih delih in terapevtskih priporočilih.

⁺ Stopnja odpornosti je več kot 50 % v vsaj eni regiji.

[%] Sevi, ki proizvajajo betalaktamazo razširjenega spektra (ESBL), so vedno odporni.

³ V ambulantnem okolju je stopnja odpornosti <10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika cefepima je linearna v intervalu odmerkov 250 mg – 2 g (i.v.) in 500 mg – 2 g (i.m.). Med zdravljenjem se ne spreminja.

Absorpcija:

Cefepim se po intramuskularni (i.m.) aplikaciji hitro in v celoti absorbira.

Porazdelitev

Povprečne plazemske koncentracije cefepima pri odraslih moških po enkratni 30-minutni intravenski infuziji z odmerkom 250 mg, 500 mg, 1 g in 2 g ter po enkratni intramuskularni injekciji odmerka 500 mg, 1 g in 2 g sta povzeta v spodnji tabeli:

Povprečne plazemske koncentracije cefepima (µg/ml)

Odmerek cefepima	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
250 mg, i.v.	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg, i.v.	38,2	21,6	11,6	5	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	6,9	1,9	0,7
1 g, i.m.	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g, i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Koncentracije cefepima v tkivih in telesnih tekočinah so opisane v naslednji tabeli:

Povprečna koncentracija cefepima v tkivih in telesnih tekočinah

Tkivo ali tekočina	Odmerek/pot uporabe	Vzorčenje: povprečni časovni interval (h)	Srednja koncentracija Tkiva ($\mu\text{g/g}$) Biološke tekočine ($\mu\text{g/ml}$)	Povprečna koncentracija v plazmi ($\mu\text{g/ml}$)
urin	500 mg, i.v.	0 – 4*	292	4,9**
	1 g, i.v.	0 – 4*	926	10,5**
	2 g, i.v.	0 – 4*	3120	20,1**
žolč	2 g, i.v.	9	11,2	9,2
peritonealna tekočina	2 g, i.v.	4,4	18,3	24,8
Intersticijska tekočina	2 g, i.v.	1,5	81,4	72,5
Bronhialna sluznica	2 g, i.v.	4,8	24,1	40,4
slepič	2 g, i.v.	5,7	5,2	17,8
žolčnik	2 g, i.v.	9,6	8,1	8,5

* Urin zbran v intervalu 0 – 4 ure po dajanju zdravila.

** Plazma, odvzeta 4 ure po dajanju zdravila.

Porazdelitev cefepima v tkivih se ne spreminja v odvisnosti od apliciranega odmerka v območju 250 mg – 2 g. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 18 l. Povprečni razpolovni čas izločanja cefepima je 2 uri. Kopičenja pri osebah, ki so prejemale odmerke 2 g, i.v., vsakih 8 ur v obdobju 9 dni, niso opazili. Vezava cefepima na beljakovine v plazmi je manjša od 19 % in ni odvisna od koncentracije cefepima v serumu. Razpolovni čas izločanja je pri ledvični insuficienci podaljšan.

Biotransformacija

Cefepim se v veliki meri ne presnavlja. Pretvori se v N-metilpirolidin N-oksidi, ki se izloči z urinom, in predstavlja 7 % danega odmerka.

Izločanje

Povprečni skupni očistek je 120 ml/min. Povprečni ledvični očistek cefepima je 110 ml/min. Skoraj izključno se izloča preko ledvic, predvsem z glomerulno filtracijo. V urinu najdemo nespremenjenega 85 % danega odmerka. Po intravenskem dajanju odmerka 500 mg, koncentracije cefepima po 12 urah v plazmi in po 16 urah v urinu niso zaznavne. Povprečna koncentracija v urinu v intervalu 12–16 ur po injiciranju je 17,8 $\mu\text{g/ml}$. Po intravenskem dajanju 1 ali 2 g so povprečne koncentracije v urinu 26,5 oziroma 28,8 $\mu\text{g/ml}$ v intervalu 12 do 24 ur.

Cefepima po 24 urah v plazmi ni mogoče zaznati.

Starejši

Proučevali so porazdelitev cefepima pri starejših bolnikih (> 65 let). Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri osebah z ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 50 ml/min) je treba odmerek prilagoditi manjši hitrosti izločanja skozi ledvice (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Poročali so o primerih reverzibilne encefalopatije, večina se jih je pojavila pri ljudeh z ledvično okvaro, ki so prejemale odmerke, višje od priporočenih, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Otroci stari 2 meseca do 12 let

Kinetika cefepima pri otrocih, starih od 2 mesecev do 12 let, ni spremenjena.

Okvara jeter

Farmakokinetika cefepima pri bolnikih z okvaro jeter, ki so prejeli enkratni odmerek 1 g, ni bila spremenjena. Zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Študije pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare, so pokazale pomembno podaljšanje razpolovne dobe izločanja cefepima. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic obstaja linearna povezava med individualnim celokupnim očistkom in očistkom kreatinina (glejte poglavje 4.2). Razpolovni čas izločanja pri bolnikih na dializi (hemodializa ali kontinuirana ambulantna peritonealna dializa) je 13 do 17 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolgoročne študije za oceno rakotvornega potenciala na živalih niso bile izvedene. V testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* cefepim ni bil genotoksičen. Pri podganah niso opazili zmanjšanja plodnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Arginin (za prilagoditev pH)

Zdravilo Cefepim AptaPharma je sterilna mešanica cefepimijevega diklorida monohidrata in arginina. Arginin v koncentraciji približno 721 mg/g cefepima je dodan za vzdrževanje pH rekonstituirane raztopine med 4,0 in 6,0.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Cefepim AptaPharma se v isti brizgi ali steklenici za infundiranje ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti.

Rekonstituirano zdravilo:

Za intravensko injiciranje, intramuskularno injiciranje ali dajanje v obliki infuzije (dodano združljivi tekočini za infundiranje).

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji je dokazano 7 dni pri shranjevanju pri 2 °C - 8 °C (v hladilniku) ali 24 ur pri shranjevanju do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri 2 °C - 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cefepim AptaPharma 1 g

20 ml brezbarvna steklena viala (tipa I), zaprta s sivim 20 mm bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko lososove barve (*flip-off*).

Cefepim AptaPharma 2 g

20 ml brezbarvna steklena viala (tipa I), zaprta s sivim 20 mm bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko rjave barve (*flip-off*).

Velikosti pakiranja: 1, 10 ali 25 vial v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravenska uporaba:

Cefepim lahko raztopite v vodi za injekcije ali katerem koli drugem združljivem vehiklu za pripravo za injiciranje (glejte spodnji odstavek o kompatibilnosti).

Volumen rekonstitucije pred dajanjem

Viala	Količina dodanega vehikla (ml)	Približna razpoložljiva prostornina (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g, i.v.	10,0	11,4	90
2 g, i.v.	10,0	12,8	160

Rekonstituirane raztopine za intravensko dajanje lahko dajemo neposredno s počasnim intravenskim injiciranjem (3 do 5 minut) preko brizge ali infuzijske linije ali pa jih dodamo združljivi infuzijski tekočini, ki jo dajemo kot infuzijo v trajanju 30 minut.

Intramuskularna uporaba:

Rekonstituirajte 1 g cefepima z vodo za injekcije ali s 5 mg/ml (0,5 %) ali 10 mg/ml (1 %) raztopino lidokainijevega klorida.

Volumen rekonstitucije pred dajanjem

Viala	Količina dodanega vehikla (ml)	Približna razpoložljiva prostornina (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g, i.m.	3,0	4,4	230

Kompatibilnost:

Cefepim je kompatibilen z naslednjimi vehikli in raztopinami: natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) (z ali brez glukoze 50 mg/ml (5 %)), glukoza 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) in raztopino Ringerjevega laktata.

Cefepim se lahko daje sočasno z drugimi antibiotiki. Vendar pa je uporaba iste brizge, iste infuzije ali istega mesta injiciranja **prepovedana**.

Vizualni pregled

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brez vidnih delcev.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati, da se zagotovi odsotnost delcev. Če opazite delce, zdravila ne smete uporabiti.

Kot pri drugih cefalosporinih se lahko rekonstituirana raztopina obarva rumenkasto-jantarno, kar ne pomeni izgube učinkovitosti.

Rekonstituirano zdravilo je samo za enkratno uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/23/02995/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 4. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 3. 2023