

1. IME ZDRAVILA

Cefepim Kabi 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Cefepim Kabi 2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cefepim Kabi 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje:
Ena viala vsebuje 1 g cefepima (v obliki 1189,2 mg cefepimijevega diklorida monohidrata).
Cefepim Kabi 2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje:
Ena viala vsebuje 2 g cefepima (v obliki 2378,5 mg cefepimijevega diklorida monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Viale z belim do bledorumenim praškom.
pH rekonstituirane raztopine je od 4,0 do 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cefepim je indiciran za zdravljenje hudih okužb.

Pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- bolnišnična pljučnica
- zapletene okužbe sečil
- zapletene intraabdominalne okužbe
- peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, povezano s katero od navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Cefepim se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok povišane temperature bakterijska okužba.

Pri otrocih, starih od 2 meseca do 12 let in s telesno maso ≤ 40 kg:

- bolnišnična pljučnica
- zapletene okužbe sečil

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, povezano s katero od navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Cefepim se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok povišane temperature bakterijska okužba.

Vedno, kadar je možno, da bakterije-povzročiteljice niso v spektru delovanja cefepima, je treba cefepim uporabiti skupaj z drugimi protibakterijskimi zdravili.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Zdravilo Cefepim Kabi je treba po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) dati intravensko (glejte poglavje 4.2, Način uporabe).

Odmerjanje je odvisno od izrazitosti, občutljivosti, mesta in vrste okužbe ter od bolnikove starosti in delovanja ledvic.

Odrasli in mladostniki (> 12 let) s telesno maso > 40 kg

Priporočena shema odmerjanja za odrasle in mladostnike (> 12 let) s telesno maso > 40 kg in normalnim delovanjem ledvic

Izrazitost okužbe	Odmerjanje in pot uporabe	Presledek med dajanjem
Hude okužbe, vključno z: - bolnišnično pljučnico - zapletenimi okužbami sečil - zapletenimi intraabdominalnimi okužbami	2 g i.v.	12 h
- peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	Glejte poglavje "Odrasli z okvarjenim delovanjem ledvic"	
Zelo hude ali potencialno smrtne okužbe, vključno s: - febrilnimi epizodami, ki jih povzročajo bakterijske okužbe pri nevtropeničnih bolnikih	2 g i.v.	8 h

Zdravljenje po navadi traja od 7 do 10 dni, toda hujše okužbe lahko zahtevajo daljše zdravljenje. Empirično zdravljenje febrilne nevtropenije po navadi traja 7 dni ali dokler nevtropenija ne mine.

Dojenčki in otroci (v starosti od 2 mesecev do 12 let in/ali s telesno maso ≤ 40 kg ter z normalnim delovanjem ledvic)

Običajno priporočeno odmerjanje:

Dojenčki, mlajši od 2 mesecev:

V podporo uporabi cefepima pri dojenčkih, mlajših od 2 mesecev, ni dovolj kliničnih podatkov.

Dojenčki in otroci, stari od 2 mesecev naprej do 12 let in s telesno maso ≤ 40 kg:

Bolnišnična pljučnica, zapletene okužbe sečil:

50 mg/kg na 12 ur 10 dni.

Pri hujših okužbah je mogoče odmerek dajati na 8 ur.

Empirično zdravljenje febrilne nevtropenije:
50 mg/kg na 8 ur 7-10 dni.

Otroci s telesno maso > 40 kg:

Uporabiti je treba priporočila za odmerjanje pri odraslih.

Za bolnike, starejše od 12 let in s telesno maso < 40 kg, je treba uporabiti priporočila za odmerjanje pri mlajših bolnikih s telesno maso < 40 kg. Odmerek pri otrocih ne sme preseči največjega priporočenega odmerka za odrasle (2 g na 8 ur).

Odrasli z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek cefepima prilagoditi, da bi kompenzirali počasnejše izločanje skozi ledvice. Začetni odmerek cefepima za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic mora biti enak priporočenemu odmerku za bolnike z normalnim delovanjem ledvic. Vzdrževalni odmerki cefepima, priporočeni za odrasle in mladostnike (> 12 let) z okvaro ledvic, so prikazani v spodnji preglednici.

Če je na voljo le koncentracija kreatinina, je mogoče za oceno očistka kreatinina uporabiti spodnjo formulo (Cockcroft-Gaultova enačba). Kreatinin v serumu mora predstavljati dinamično ravnovesje delovanja ledvic:

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

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

Shema vzdrževalnega odmerjanja za odrasle in mladostnike (> 12 let) z okvaro ledvic

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeno vzdrževalno odmerjanje na podlagi izrazitosti okužbe (+ presledek med dajanjem)	
	Zelo hude ali potencialno smrtne okužbe, vključno s - febrilnimi epizodami, ki jih povzročajo bakterijske okužbe pri nevtropeničnih bolnikih	Hude okužbe, vključno z - bolnišnično pljučnico - zapletenimi okužbami sečil - zapletenimi intraabdominalnimi okužbami
> 50	(običajen odmerek, prilagoditev ni potrebna)	
	2 g na 8 h	2 g na 12 h
30-50	2 g na 12 h	2 g na 24 h
11-29	2 g na 24 h	1 g na 24 h
≤ 10	1 g na 24 h	500 mg na 24 h
Hemodializa*	500 mg na 24 h	500 mg na 24 h

* Farmakokinetični model kaže, da je tem bolnikom treba zmanjšati odmerek. Bolnikom, ki prejemajo cefepim in se obenem zdravijo s hemodializo, je treba odmerek določiti takole: en polnilni odmerek 1 gram prvi dan zdravljenja s cefepimom, ki mu potem sledi 500 mg na dan. Na dan dialize mora bolnik cefepim dobiti po dializi. Če je mogoče, je treba cefepim uporabiti vsak dan ob istem času.

Bolniki na dializi

Za bolnike na dializi glejte zgornjo preglednico.

Pri bolnikih na hemodializi se med 3-urno dializo odstrani približno 68 % celotne količine cefepima, ki je v telesu na začetku dialize.

Pri bolnikih na stalni ambulantni peritonealni dializi (CAPD) je mogoče cefepim uporabljati v enakih odmerkih, kot so priporočeni za bolnike z normalnim delovanjem ledvic, vendar v presledku 48 ur.

Dojenčki in otroci do 12 let s telesno maso ≤ 40 kg in spremenjenim delovanjem ledvic

Ker je izločanje v urinu pri otrocih glavna pot odstranjevanja cefepima (glejte poglavje 5.2), pride za bolnike, ki so mlajši od 12 let in imajo spremenjeno delovanje ledvic, v poštev prilagoditev odmerka cefepima.

Kliničnih podatkov za to skupino bolnikov ni. Ker pa je farmakokinetika cefepima pri pediatričnih in odraslih bolnikih primerljiva (glejte poglavje 5.2), je odmernost shemo pri pediatričnih bolnikih priporočljivo spremeniti, podobno kot pri odraslih.

Odmerka 50 mg/kg za bolnike od 2. meseca do 12. leta in 30 mg/kg za dojenčke od 1. do 2. meseca sta primerljiva odmerku 2 g pri odraslih. Upoštevati je treba enako podaljšanje presledka med odmerki in/ali enako zmanjšanje odmerka, kot sta navedena v zgornji preglednici.

Če je na voljo samo koncentracija kreatinina, je mogoče očistek kreatinina oceniti na enega od naslednjih načinov:

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

ali

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

Spremenjeno delovanje jeter

Bolnikom s spremenjenim delovanjem jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Uporaba pri starostnikih

Ker je tveganje zmanjšane delovanja ledvic pri starostnikih večje, je treba odmerke določiti previdno in kontrolirati je treba delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če je delovanje ledvic zmanjšano, je priporočljivo prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.2, Odrasli z okvarjenim delovanjem ledvic, in poglavje 5.2).

Način uporabe:

Pot uporabe:

Po ustrezni rekonstituciji je mogoče zdravilo Cefepim Kabi dati z **neposrednim intravenskim injiciranjem**, ki traja od 3 do 5 minut, ali ga injicirati v cevko infuzijskega kompleta, medtem ko bolnik dobiva združljivo intravensko tekočino, ali ga dati v 30-minutni **intravenski infuziji**. Za navodila glede rekonstitucije/redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Cefepim je kontraindiciran pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli preobčutljivostne reakcije na cefepim, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, na kakšen drug cefalosporin ali na kakšen drug

betalaktamski antibiotik (npr. na peniciline, monobaktame in karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Tako kot pri vseh betalaktamskih protibakterijskih zdravilih so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije.

Pred začetkom zdravljenja s cefepimom je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj v preteklosti imel preobčutljivostne reakcije na cefepim, betalaktame ali druga zdravila.

Cefepim je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo astme ali alergijske diateze. Bolnika je treba med prvim dajanjem zdravila natančno kontrolirati. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Resne preobčutljivostne reakcije lahko zahtevajo uporabo adrenalina in drugo podporno zdravljenje.

Protibakterijsko delovanje cefepima

Zaradi razmeroma ozkega spektra protibakterijskega delovanja cefepim ni primeren za zdravljenje nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že dokumentiran in je znano, da je občutljiv, ali če obstaja zelo utemeljen sum, da je najverjetnejši patogen primeren/so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje s cefepimom (glejte poglavje 5.1).

Superinfekcije

Tako kot drugi antibiotiki lahko tudi cefepim povzroči razrast neobčutljivih organizmov. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

Driska, povezana s *Clostridium difficile*

S *Clostridium difficile* povezana driska (CDAD) je opisana pri skoraj vseh antibiotikih, tudi pri cefepimu. Sega lahko od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Možnost CDAD je treba upoštevati pri vsakem bolniku, ki po jemanju antibiotika dobi drisko. Potrebna je natančna zdravstvena anamneza, kajti opisan je pojav CDAD v dveh mesecih po uporabi antibiotika. V primeru suma na CDAD ali potrjene CDAD je lahko potrebna prekinitve zdravljenja s trenutno uporabljanimi antibiotiki, ki ne delujejo proti *C. difficile*.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) ali drugimi stanji, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic, je treba odmerjanje cefepima prilagoditi, da bi kompenzirali počasnejše izločanje skozi ledvice. Pri bolnikih z insuficienco ledvic ali drugimi stanji, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic, se lahko pojavi dolgotrajna visoka koncentracija antibiotika v serumu. Zato je treba takšnim bolnikom vzdrževalni odmerek cefepima zmanjšati. Nadaljnje odmerjanje je treba določiti glede na stopnjo okvare ledvic, izrazitost okužbe in dovzetnost povzročiteljev (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Med obdobjem spremljanja po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih: reverzibilni encefalopatiji (motnja zavesti z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonusu, epileptičnih napadih (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Večina primerov se je pojavila pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so prejeli odmerke cefepima, večje od priporočenih.

Na splošno so simptomi nevrotoksičnosti izginili po prenehanju zdravljenja s cefepimom in/ali po hemodializi, a v nekaterih primerih je bil opisan tudi smrten izid.

Starostniki

Od več kot 6.400 odraslih, zdravljenih s cefepimom v kliničnih študijah, je bilo 35 % starih 65 let ali več in 16 % 75 let ali več. Pri geriatričnih bolnikih v kliničnih študijah, v katerih so geriatrični bolniki prejeli običajni priporočeni odmerek za odrasle, sta bili klinična učinkovitost in varnost primerljivi klinični učinkovitosti in varnosti pri negeriatričnih odraslih bolnikih, razen pri bolnikih z ledvično insuficienco. Eliminacijski razpolovni čas je bil zmerno podaljšan, ledvični očistek pa počasnejši kot pri mlajših osebah. V primeru okvarjenega delovanja ledvic je odmerek priporočljivo prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Znano je, da se cefepim znatno izloča skozi ledvice, zato imajo lahko bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic večje tveganje za njegove toksične učinke. Ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, je treba pri teh bolnikih odmerek izbrati previdno in kontrolirati jim je treba delovanje ledvic (glejte poglavji 4.8 in 5.2). Geriatričnim bolnikom z insuficienco ledvic, ki so prejeli običajen odmerek cefepima, so se pojavili resni neželeni učinki, med njimi reverzibilna encefalopatija (motnja zavesti z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonus, epileptičnimi napadi (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali odpoved ledvic (glejte poglavje 4.8).

Interferenca s serološkim testiranjem

Med zdravljenjem s cefepimom dvakrat na dan je bil opisan pozitiven Coombsov test brez znakov hemolize.

Cefalosporinski antibiotiki lahko povzročijo lažno pozitivno reakcijo za glukozo v urinu pri metodah z redukcijo bakra (Benedictova ali Fehlingova raztopina ali tablete Clinitest), ne pa pri encimskih metodah glikozurije (glukozna oksidaza). Zato je priporočljivo uporabljati metode za določanje glukoze na podlagi encimske reakcije z glukozo oksidazo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če je cefepim uporabljen v kombinaciji s potencialno nefrotoksičnimi zdravili, npr. aminoglikozidi ali močnimi diuretiki, je treba skrbno nadzirati delovanje ledvic.

Cefalosporini lahko povečajo delovanje kumarinskih antikoagulantov.

Sočasno zdravljenje z bakterioštatiki antibiotiki lahko ovira delovanje betalaktamskih antibiotikov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Plodnost

Pri podganah niso ugotovili vpliva na plodnost. Podatkov o vplivu uporabe cefepima na plodnost pri človeku ni.

Nosečnost:

Reproduktivne študije na miših, podganah in kuncih niso pokazale okvare plodov, a pri nosečih ženskah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij. Ker reproduktivne študije pri živalih ne napovejo vedno tudi človeškega odziva, je treba to zdravilo med nosečnostjo uporabljati le, če je res potrebno.

Dojenje:

Cefepim se pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni koncentraciji. Previdnost je potrebna v primeru uporabe terapevtskih odmerkov cefepima pri doječi ženski; dojenčka je treba skrbno nadzorovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu tega zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Toda možni neželeni učinki, npr. spremenjeno stanje zavesti, omotica, stanje zmedenosti ali halucinacije, lahko spremenijo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

4.8 Neželeni učinki

Spodnja preglednica obsega neželene učinke zdravila, zabeležene med kliničnimi preskušnji in/ali po prihodu zdravila na trg. Seznam je pripravljen po organskih sistemih, prednostnih izrazih MedDRA in pogostnosti upošteva naslednje kategorije pogostnosti: 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki zdravila, opisani med kliničnimi preskušnji ali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Pogostnosti neželenih učinkov					
Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			oralna kandidoza, vaginalne okužbe	kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pozitiven Coombsov test	podaljšanje protrombinskega časa, podaljšanje parcialnega tromboplastinskega časa, anemija, eozinofilija	trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija		aplastična anemija ^a , hemolitična anemija ^a , agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija, angioedem	anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje					lažno pozitiven izvid glukoze v urinu
Psihiatrične motnje					stanje zmedenosti, halucinacije
Bolezni živčevja			glavobol	epileptični napadi, nekonvulziven epileptični status, parestezije, spremenjeno okušanje, omotica	koma, stupor, encefalopatija, spremenjeno stanje zavesti, mioklonus
Žilne bolezni		flebitis na mestu infundiranja		vazodilatacija	krvavitev ^a

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				dispneja	
Bolezni prebavil		driska	pseudomembranski kolitis, kolitis, navzea, bruhanje	bolečine v trebuhu, zaprtost	prebavne motnje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana vrednost alanin aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat aminotransferaze, zvišana vrednost bilirubina v krvi			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	eritem, urtikarija, srbenje		Stevens-Johnsonov sindrom ^a , toksična epidermalna nekroliza ^a , multififormni eritem ^a
Bolezni sečil			zvišana vrednost sečnine v krvi, zvišana vrednost kreatinina v krvi		toksična nefropatija ^a , ledvična odpoved
Motnje reprodukcije in dojk				srbenje spolovil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja	povišana telesna temperatura, vnetje na mestu infundiranja	mrzlica	
Preiskave		zvišana vrednost alkalne fosfataze			

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

Pediatrična populacija

Varnostni profil cefepima je pri dojenčkih in otrocih podoben kot pri odraslih. V kliničnih preskušanjih je bil najpogosteje zabeležen neželeni učinek, ocenjen za povezanega s cefepimom, izpuščaj.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primerih hudega prevelikega odmerjanja, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, pri odstranitvi cefepima iz telesa pomaga hemodializa; peritonealne dializa je neučinkovita. Nenamerno preveliko odmerjanje se je pojavilo, ko so bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic dobili velike odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Med simptomi prevelikega odmerjanja so encefalopatija (motnja zavesti z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonus in epileptični napadi (glejte poglavje 4.8).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cefalosporini četrte generacije. Oznaka ATC: J01DE01

Cefepimijev klorid je bel do bledorumen prašek. Rekonstituirana raztopina cefepima lahko v barvi sega od brezbarvne do jantarne.

Mehanizem delovanja

Cefepim je širokospektralni antibiotik, ki *in vitro* deluje baktericidno proti velikemu številu grampozitivnih in gramnegativnih bakterij. Cefepim deluje baktericidno tako, da zavre sintezo bakterijske stene.

Cefepim hitro prodre v celice gramnegativnih bakterij. Ima veliko afiniteto za penicilin-vežočo beljakovino (PBP), zlasti za PBP3 pri *Escherichia coli* in *Enterobacter cloacae*, pa tudi za PBP2. Zmerna afiniteta za PBP1a in 1b verjetno prav tako pripomore k celotnemu baktericidnemu delovanju cefepima.

Mehanizem/mehanizmi odpornosti

Cefepim ima majhno afiniteto za kromosomsko kodirane betalaktamaze in je zelo odporen proti hidrolizi z večino betalaktamaz.

Odpornost bakterij proti cefepimu je lahko posledica enega ali več od naslednjih mehanizmov:

- zmanjšane afinitete penicilin-vežočih beljakovin za cefepim,
- nastajanja betalaktamaz, ki učinkovito hidrolizirajo cefepim (npr. več betalaktamaz razširjenega spektra in kromosomsko posredovanih betalaktamaz),
- neprepustnosti zunanje membrane, ki omeji dostop cefepima do penicilin-vežočih beljakovin v gramnegativnih organizmih,
- efluksnih črpalk za zdravilne učinkovine.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti po EUCAST V5.0 veljavne od 1. 1. 2015 so:

Organizem	Občutljiv	Odporen
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l,
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 8 ^a mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--b	--b
<i>Streptococcus spp. (skupine A, B, C, G)</i>	--c	--c
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 ^d mg/l	> 2 mg/l
Streptokoki skupine Viridans	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 ^d mg/l	> 0,25 mg/l

Moraxella catarrhalis	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto	≤ 4 mg/l	> 8 ^e mg/l
<p>a) Mejne vrednosti so povezane z visokoodmernim zdravljenjem.</p> <p>b) O občutljivosti stafilokokov za cefalosporine je mogoče sklepati na podlagi občutljivosti za cefoksitin, razen ceftazidima, cefiksima in ceftibutena, ki nimajo mejnih vrednosti in se jih ne sme uporabljati za stafilokokne okužbe. Nekateri proti meticilinu odporni <i>S. aureus</i> so občutljivi za ceftarolin in ceftobiprol.</p> <p>c) O občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G za cefalosporine je mogoče sklepati na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin.</p> <p>d) Izolati z MIK nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki ali še niso opisani. Na takšnih izolatih je treba ponoviti identifikacijo in preiskave antimikrobne občutljivosti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odzivu za potrjene izolate z vrednostmi MIK nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba prijaviti kot odporne.</p> <p>e) Mejne vrednosti veljajo za dnevni intravenski odmerek 2 g x 2 in visok odmerek vsaj 2 g x 3.</p>		

Prevalenca odpornosti pri posameznih bakterijskih sevih se lahko spreminja glede na regijo in čas, zato je pred uvedbo zdravljenja priporočljivo pridobiti lokalne informacije o odpornosti sevov.

Pogosto občutljive vrste
Grampozitivni aerobi
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (vključno s sevi odpornimi na penicilin) ^o
Gramnegativni aerobi
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost med uporabo
Grampozitivni aerobi
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺

Gramnegativni aerobi
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [°]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [°]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [°]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherentno odporni organizmi
Grampozitivni aerobi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen proti meticilinu)
Gramnegativni aerobi
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

[°] V času objave te preglednice ni bilo na voljo trenutnih podatkov. Občutljivost je predpostavljena v primarni literaturi, standardnih delih in terapevtskih priporočilih.

+ Delež odpornosti je v vsaj eni regiji večji od 50 %.

% Sevi, ki tvorijo betalaktamazo širokega spektra (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*), so vedno odporni.

³ V ambulantnem okolju je delež odpornosti < 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika cefepima je linearna v območju (intravenskih) odmerkov od 250 mg do 2 g. Med zdravljenjem se ne spreminja.

Porazdelitev: Povprečna koncentracija cefepima v plazmi pri odraslih moških po eni 30-minutni intravenski infuziji 500 mg, 1 g in 2 g.

Povprečna koncentracija cefepima v plazmi (µg/ml)

Odmerek cefepima	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
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

V primerjavi z običajnimi klicami najdemo zadostno terapevtsko koncentracijo v naslednjih tkivih in bioloških tekočinah: urinu, žolču, intersticijski tekočini, peritonealni tekočini, bronhialni sluznici, slepiču in žolčniku. Te koncentracije so navedene v spodnji preglednici.

Povprečna koncentracija cefepima v tkivih ($\mu\text{g/g}$) in bioloških tekočinah ($\mu\text{g/ml}$)

Tkivo ali tekočina	Odmerek/pot uporabe	Vzorec: povprečni časovni presledek (h)	Povprečna koncentracija v tkivu ($\mu\text{g/g}$) biol. tekočini ($\mu\text{g/ml}$)	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.	9,4	17,8	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.	8,9	11,9	8,5
Cerebrospinalna tekočina	50 mg/kg/i.v.	4,0	4,2	16,7
Sputum	2 g i.v.	4,0	7,4	-
Prostata	2 g i.v.	1,0	31,5	-

* Vzorec urina odvzet v presledku od 0 do 4 ure po dajanju zdravila.

** Vzorec plazme odvzet 4 ure po injekciji.

Povprečna koncentracija v plazmi (PL), cerebrospinalni tekočini (CSF) in razmerje CSF/PL za cefepim*

Vzorec odvzet po: čas (v urah)	Število bolnikov	Koncentracija v plazmi ($\mu\text{g/ml}$)	Koncentracija v cerebrospinalni tekočini ($\mu\text{g/ml}$)	Razmerje CSF/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, stari od 3,1 meseca do 12 let (povprečno 2,6 leta)

Bolnike s sumom na okužbo osrednjega živčevja so zdravili s 50 mg/kg cefepima v 5 do 20-minutni intravenski infuziji na 8 ur. Nekaterim bolnikom so vzeli vzorec plazme in cerebrospinalne tekočine približno 1/2, 1, 2, 4 in 8 ur po koncu infundiranja drugi in tretji dan zdravljenja.

Porazdelitev cefepima v tkiva se v razponu odmerkov od 250 mg do 2 g ne spremeni. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 18 litrov. Vezava na beljakovine v serumu je $< 16,4\%$ in ni odvisna od koncentracije cefepima v serumu.

Presnova: Cefepim se presnovi v N-metilpirolidin, ki se hitro pretvori v N-oksidi. Kot nespremenjeni cefepim se v urinu pojavi približno 85 % uporabljenega odmerka; manj kot 1 % se pojavi v obliki N-metilpirolidina, 6,8 % kot N-oksidi in 2,5 % kot epimer cefepima.

Izločanje: Povprečni eliminacijski razpolovni čas cefepima je približno 2 uri in se ne spreminja glede na uporabljeni odmerek (od 250 mg do 2 g). Pri zdravih preiskovancih, ki so 9 dni dobivali odmerke do 2 g intravensko na 8 ur, niso ugotovili kopičenja.

Srednji celotni očistek je bil povprečno 120 ml/min.

Povprečni ledvični očistek je 110 ml/min; odstranjevanje poteka skoraj izključno z ledvičnimi mehanizmi, predvsem z glomerularno filtracijo.

Starostniki:

Od več kot 6.400 odraslih, ki so v kliničnih študijah prejeli cefepim, je bilo 35 % starih 65 let ali več in 16 % 75 let ali več. V kliničnih študijah, v katerih so starostniki prejeli običajni priporočeni odmerek za odrasle, sta bila klinična učinkovitost in varnost uporabe primerljivi kot pri mlajših odraslih bolnikih, razen v primeru okvare ledvic. Zdravi prostovoljci, stari 65 let ali več, ki so dobili en intravenski odmerek 1 g cefepima, so imeli večjo AUC in manjši ledvični očistek kot zdravi prostovoljci, ki so bili mlajši. Bolnikom z okvaro ledvic je odmerek priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno delovanje jeter:

Farmakokinetika cefepima je bila nespremenjena pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, ki so dobili en odmerek 1 g cefepima. Zato odmerka cefepima ni treba spremeniti, razen če ima bolnik tudi okvaro ledvic.

Farmakokinetika cefepima pri bolnikih z mukoviscidozo ni klinično pomembno spremenjena.

Okvarjeno delovanje ledvic:

Študije pri preiskovancih z različno stopnjo ledvične insuficience so pokazale bistveno daljši eliminacijski razpolovni čas. Pri bolnikih z okvaro ledvic je individualni telesni očistek linearno povezan z očistkom kreatinina.

Povprečni eliminacijski razpolovni čas pri dializnih bolnikih je 13 ur (hemodializa) in 19 ur pri kontinuirani ambulantni peritonealni dializi.

Pediatrična populacija:

Farmakokinetiko cefepima po enkratnem in večkratnih odmerkih so ocenili pri bolnikih, starih od 2 meseca do 16 let, ki so prejeli odmerek 50 mg/kg v intravenski infuziji; večkratne odmerke so prejeli na 8 ali 12 ur v obdobju vsaj 48 ur. Povprečna koncentracija cefepima v plazmi je bila po prvem odmerku podobna kot v stanju dinamičnega ravnovesja in med dajanjem dodatnih odmerkov so opazili rahlo kopičenje.

Vrednosti drugih farmakokinetičnih parametrov pri dojenčkih in otrocih (določenih po prvem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja) se niso razlikovale, ne glede na shemo odmerjanja (na 12 ur ali na 8 ur). Razlik v farmakokinetičnih vrednostih ni bilo ne med bolniki različnih starosti ne med moškimi in ženskami.

Po dajanju enkratnega intravenskega odmerka je bil povprečni celotni telesni očistek 3,3 ml/min/kg in volumen porazdelitve 0,3 l/kg. Celotni povprečni eliminacijski razpolovni čas je bil 1,7 ure. Delež cefepima, ki se je nespremenjen pojavil v urinu, je bil 60,4 % uporabljenega odmerka in ledvični očistek je bil glavna pot odstranjevanja s povprečno vrednostjo 2,0 ml/min/kg.

Koncentracija cefepima v cerebrospinalni tekočini v primerjavi s koncentracijo v plazmi je navedena v preglednici "Povprečna koncentracija v plazmi (PL), cerebrospinalni tekočini (CSF) in razmerje CSF/PL za cefepim", zgoraj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Dolgoročne študije kancerogenosti niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Tako kot velja za večino betalaktamskih antibiotikov, se raztopin cefepima zaradi fizikalne in kemijske inkompatibilnosti ne sme dodajati raztopinam na podlagi metronidazola ali netilmicinijevega sulfata. Če je indicirano sočasno zdravljenje, je treba vsakega od teh antibiotikov dati ločeno.

Opozorilo:

Te raztopine so inkompatibilne z aminofilinom.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem

2 leti

Po rekonstituciji/redčenju:

Raztopine cefepima je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 2 uri pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cefepim Kabi 1 g: 15 ml ali 20 ml steklena viala iz stekla tipa III ali II, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume, ki vsebuje 1 g cefepima.

Cefepim Kabi 2 g: 15 ml ali 20 ml steklena viala iz stekla tipa III ali II, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume, ki vsebuje 2 g cefepima.

Velikosti pakiranj:

1 viala
10 vial
50 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred dajanjem je treba parenteralne raztopine pregledati in se tako prepričati, da ne vsebujejo delcev. Barva raztopine se lahko med shranjevanjem spremeni (iz brezbarvne do jantarno rumene), ne da bi to vplivalo na moč zdravila.

Kompatibilnosti

Cefepim je kompatibilen z naslednjimi vehikli in raztopinami: 0,9 % natrijevim kloridom (s 5 % glukozo ali brez nje), 10 % glukozo, Ringerjevo raztopino (s 5 % glukozo ali brez nje), natrijevim laktatom M/6.

Navodila za rekonstitucijo

Za **neposredno** intravensko dajanje je treba zdravilo Cefepim Kabi pripraviti s sterilno vodo za injekcije, 5 % raztopino glukoze za injekcije ali 0,9 % natrijevim kloridom; potrebne količine prikazuje preglednica "Priprava raztopin cefepima", spodaj.

Za intravensko **infundiranje** pripravite raztopino 1 g ali 2 g cefepima, kot je opisano zgoraj za neposredno intravensko dajanje; nato ustrezno količino dobljene raztopine dodajte v vsebnik z eno od kompatibilnih intravenskih tekočin.

Priprava raztopin cefepima

Odmerjanje in pot uporabe	Količina vehikla, ki jo je treba dodati (ml)	Približna razpoložljiva količina v viali (ml)	Približna koncentracija cefepima (mg/ml)
i.v.			
1 g viala	10	11,4	90
2 g viala	10	12,8	160

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

H/11/00353/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 5. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 10. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 9. 2015