

1. IME ZDRAVILA

Cefepim Accord 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Cefepim Accord 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g cefepima v obliki cefepimijevega diklorida monohidrata.

Ena viala vsebuje 2 g cefepima v obliki cefepimijevega diklorida monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

bel do svetlo rumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cefepim Accord je indicirano za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na cefepim:

- okužb spodnjih dihal, vključno z bolnišničnimi pljučnicami in pljučnicami domačega okolja, akutnim bakterijskim poslabšanjem kroničnega bronhitisa in sekundarno bakterijsko okužbo akutnega bronhitisa;
- zapletenih in nezapletenih okužb sečil, vključno s pielonefritisom;
- okužb kože in kožnih struktur;
- okužb v trebušni votlini, vključno s peritonitisom, in okužbami žolčnika in žolčevodov;
- ginekoloških okužb;
- za zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavlja v povezavi ali ob sumu na povezavo s katero koli zgoraj navedeno okužbo;
- bakterijskega meningitisa pri dojenčkih in otrocih;
- izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo protimikrobnih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Cefepim Accord lahko dajemo intravensko ali intramuskularno.

Po rekonstituciji je raztopina brezbarvna do jantarno rumene barve.

Odmerjanje in način uporabe sta odvisna od resnosti okužbe, delovanja ledvic in bolnikovega splošnega stanja.

Pri bolnikih s hudo ali življenjsko nevarno okužbo, še posebej, če je prisotna možnost šoka, priporočamo intravenski način uporabe.

Odrasli bolniki in otroci s telesno maso > 40 kg z normalnim delovanjem ledvic: v skladu s sledečo preglednico:

Resnost okužbe	Odmerek in način uporabe	Odmerni interval
Blage do zmerne okužbe	1 g i.v. ali i.m.	12 ur
Zmerne do hude okužbe kože	2 g i.v.	12 ur

in mehkih tkiv		
Hude okužbe	2 g i.v.	12 ur
Zelo hude ali življenjsko nevarne okužbe	2 g i.v.	8 ur
Blage do zmerne okužbe sečil	500 mg do 1 g i.v. ali i.m.	vsakih 12 ur
Druge blage do zmerne okužbe (razen okužb sečil)	1 g i.v. ali i.m.	vsakih 12 ur
Hude okužbe	2 g i.v.	vsakih 12 ur
Zelo hude ali življenjsko nevarne okužbe	2 g i.v.	vsakih 8 ur

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

Izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije običajno ne traja manj kot 7 dni ali dokler nevtropenija ne mine.

Pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg priporočamo odmerjanje v skladu s priporočili za otroke.

Starejši bolniki: pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic pa je prilagoditev odmerjanja priporočljiva (glejte poglavje 4.4.).

Okvarjeno delovanje ledvic pri odraslih: za kompenzacijo počasnejšega izločanja skozi ledvice je treba odmerek cefepima prilagoditi. Pri odraslih bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek enak kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Priporočeni vzdrževalni odmerek naj bo v skladu z navodili v spodnji preglednici.

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

Moški: kreatininski očistek (ml/min) = telesna masa (kg) x (140 – starost)

72 x vrednost kreatinina (mg/dl)

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

Kreatininski očistek (ml/min)	Priporočeni vzdrževalni odmerek			
	(Običajni odmerek, prilagajanje odmerka ni potrebno)			
> 50	2 g 3x/dan	2 g 2x/dan	1 g 2x/dan	500 mg 2x/dan
30–50	2 g 2x/dan	2 g 1x/dan	1 g 1x/dan	500 mg 1x/dan
11–29	2 g 1x/dan	1 g 1x/dan	500 mg 1x/dan	500 mg 1x/dan
< 10	1 g 1x/dan	500 mg 1x/dan	250 mg 1x/dan	250 mg 1x/dan
Hemodializa*	500 mg 1x/dan	500 mg 1x/dan	500 mg 1x/dan	500 mg 1x/dan

* Farmakokinetika kaže, da je pri dializnih bolnikih treba znižati odmerek. Pri teh bolnikih je odmerjanje cefepima naslednje: 1 gram cefepima prvi dan zdravljenja kot začetni odmerek, nato 500 mg na dan pri vseh okužbah, razen pri febrilni nevtropeniji, kjer je odmerek 1 gram na dan. Na dan dialize mora bolnik cefepim prejeti po končani dializi. Če je le mogoče, naj bolnik cefepim prejme vsak dan ob istem času.

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. odmerek 500 mg, 1 g ali 2 g, odvisno od resnosti okužbe, vendar samo z odmernim intervalom 48 ur.

Otroci z normalnim delovanjem ledvic: običajni priporočeni odmerek pri otrocih je:

– Pljučnica, okužba sečil, okužbe kože in kožnih struktur:

otroci, starejši od 2 mesecev s telesno maso ≤ 40 kg: odmerek 50 mg/kg vsakih 12 ur za obdobje 10 dni; pri hudih okužbah naj bo interval med odmerki 8 ur.

– Septikemija, bakterijski meningitis in izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije:

otroci, starejši od 2 mesecev s telesno maso ≤ 40 kg: odmerek 50 mg/kg vsakih 8 ur za obdobje 7 do 10 dni.

Izkušenj pri otrocih, mlajših od 2 mesecev, je malo. Čeprav so bile izkušnje pridobljene za odmerek 50 mg/kg, podatki, pridobljeni v starostni skupini > 2 meseca, in farmakokinetično modeliranje teh podatkov kažejo na to, da lahko pri otrocih, starih od 1 do 2 meseca, razmislimo o dajanju odmerkov 30 mg/kg vsakih 12 ur ali vsakih 8 ur. Pri teh bolnikih je treba uporabo cefepima skrbno nadzirati.

Pri otrocih s telesno maso > 40 kg veljajo priporočeni odmerki za odrasle. Pri otrocih odmerki ne smejo preseči največjega dnevnega odmerka za odrasle (2 g vsakih 8 ur). Izkušenj z intramuskularnim injiciranjem pri otrocih je malo.

Okvarjeno delovanje ledvic pri otrocih: ker je izločanje z urinom glavna pot odstranjevanja cefepima, je pri otrocih z okvarjenim delovanjem ledvic treba odmerek prilagoditi. 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. Priporočljiv je enak interval med odmerki ali enako zmanjšanje odmerka, kot je indicirano pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter: pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter odmerjanja ni treba prilagajati.

4.3 Kontraindikacije

Cefepim je kontraindiciran pri bolnikih, ki so imeli preobčutljivostne reakcije na cefepim, na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na kateri koli drug cefalosporin ali kateri koli drug betalaktamski antibiotik (npr. penicilini, monobaktami in karbapenemski antibiotik).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Tako kot pri vseh betalaktamskih antibiotikih so poročali o resnih in občasno s smrtnim izidom preobčutljivostnih reakcijah.

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

Cefepim je treba pri bolnikih z anamnezo astme ali alergijske diateze uporabljati previdno. Bolnika je treba med prvim dajanjem zdravila skrbno nadzirati. 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 so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje s cefepimom (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) ali pri drugih stanjih, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic, je treba odmerek cefepima prilagoditi tako, da se počasnejše izločanje skozi ledvice kompenzira. Ker se pri bolnikih z ledvično insuficienco ali drugimi stanji, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic, pri uporabi običajnih odmerkov lahko pojavijo visoke koncentracije antibiotika v serumu, ki so prisotne daljši čas, je pri teh bolnikih treba vzdrževalni odmerek cefepima zmanjšati. Vzdrževalni odmerek je odvisen od stopnje okvare ledvic, resnosti okužbe in dovzetnosti povzročiteljev (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Med nadzorom v obdobju trženja so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih: reverzibilni encefalopatiji (motnje zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonusu, epileptičnimi napadi (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali ledvični odpovedi (glejte poglavje 4.8). Večinoma so se pojavili pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so prejeli cefepim v odmerkih, večjih od priporočenih.

Simptomi nevrotoksičnih učinkov so običajno izzveneli po prekinitvi zdravljenja s cefepimom in/ali opravljeni hemodializi, nekateri primeri pa so se končali tudi s smrtnim izidom.

Driska, povezana z bakterijo Clostridium difficile

Pri zdravljenju s skoraj vsemi antibiotiki, vključno s cefepimom, so poročali o pojavu driske, povezane z bakterijo *Clostridium difficile*, ki lahko poteka kot blaga driska pa vse do smrtno nevarnega kolitisa. Po uvedbi zdravljenja z antibiotiki je pri vseh bolnikih z drisko treba upoštevati možnost pojava z bakterijo *Clostridium difficile* povezane driske. Potrebna je skrbna anamneza, saj so poročali, da se je z bakterijo *Clostridium difficile* povezana driska pojavila tudi več kot dva meseca po zdravljenju z antibiotiki. V primeru suma ali potrditve s *Clostridium difficile* povezane driske je treba trenutno zdravljenje z antibiotikom, ki ni indiciran za bakterijo *Clostridium difficile*, takoj prekiniti.

Pri vseh bolnikih, ki so kdaj imeli kakršno koli obliko alergije, še posebej na zdravila, je treba antibiotike uporabljati previdno. Če se pojavi alergijska reakcija na cefepim, je treba uporabo zdravila prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti.

Kot pri drugih antibiotikih lahko tudi pri uporabi cefepima pride do razraščanja neobčutljivih mikroorganizmov. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

Ker se cefepim v pomembnem obsegu izloča skozi ledvice, je pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic tveganje za pojav toksičnih učinkov zdravila večje. Ker je pri starejših bolnikih verjetnost okvarjenega delovanja ledvic večja, je potrebna previdnost pri izbiri odmerka za te bolnike, delovanje ledvic pa je treba skrbno nadzirati (glejte poglavje 5.2). Pri starejših bolnikih z okvaro

ledvic, ki so prejemale običajne odmerke cefepima, so se pojavili hudi neželeni učinki vključno z reverzibilno encefalopatijo (motnje zavesti z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonusom, epileptičnimi napadi (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali odpovedjo 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 ugotavljanja glikozurije (glukozna oksidaza), zato je priporočljivo uporabljati metode za določanje glukoze na podlagi encimske reakcije z glukozno oksidazo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Priporočljivo je, da v primeru uporabe cefepima sočasno z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili (npr. aminoglikozidi ali močnimi diuretiki) spremljamo delovanje ledvic.

Cefalosporini lahko povečajo delovanje antitrombotikov (kumarinskih antikoagulantov).

Sočasno zdravljenje z bakteriostatskimi antibiotiki lahko ovira delovanje betalaktamskih antibiotikov.

Interakcije z diagnostičnimi testi

Pri bolnikih, zdravljenih s cefepimom, so poročali o pozitivnem Coombsovem testu brez znakov hemolize.

Pri testiranju na glikozurijo z metodo z redukcijo bakra se lahko pojavi lažno pozitiven rezultat (priporočljiva je uporaba encimske metode).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o nosečnicah, izpostavljenih cefepimu, niso na voljo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj otroka (glejte poglavje 5.3).

Nosečnicam se zdravilo lahko predpiše le z veliko previdnostjo.

Dojenje

Cefepim se v materino mleko izloča v zelo majhnih količinah, zato je pri uporabi pri doječih ženskah priporočljiva previdnost.

Plodnost

Pri podganah pri zdravljenju s cefepimom ni bilo učinka na plodnost. Podatki o učinku cefepima na plodnost pri ljudeh niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Možni neželeni učinki, kot so spremenjeno stanje zavesti, omotica, zmedenost ali halucinacije, pa lahko spremenijo sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih (N = 5598) so bili najpogostejši neželeni učinki gastrointestinalni simptomi in preobčutljivostne reakcije. V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so nedvomno, verjetno oziroma mogoče povezani z uporabo zdravila.

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg, je določena 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 iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki so znotraj vsakega razreda pogostnosti predstavljeni v skladu s padajočo resnostjo.

Organski sistem	Pogostnost	Opis glede na MedDRA
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	občasni	kandidoza ustne sluznice, vaginalne okužbe
	redki	kandidoza
<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
	neznana	anafilaktični šok
<i>Psihiatrične motnje</i>	neznana	zmedenost, halucinacije
<i>Bolezni živčevja</i>	občasni	glavobol
	redki	epileptični napadi, parestezija, disgevzija, omotica
	neznana	koma, stupor, encefalopatija, spremenjeno stanje zavesti, mioklonus
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti	flebitis na mestu injiciranja
	redki	vazodilatacija
	neznana	krvavitev*
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	redki	dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	pogosti	driska
	občasni	psevdomembranski kolitis, kolitis, navzea, bruhanje
	redki	bolečine v trebuhu, zaprtje
	neznana	bolezni prebavil
<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>	občasni	zvišana vrednost sečnine v krvi, zvišana vrednost kreatinina
	neznana	ledvična odpoved, 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, bolečina na mestu injiciranja,

		vnetje na mestu injiciranja
	občasni	zvišana telesna temperatura, vnetje na mestu injiciranja
	redki	mrzlica
Preiskave	zelo pogosti	pozitiven Coombsov test
	pogosti	zvišana vrednost alkalne fosfataze, zvišana vrednost alanin aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat aminotransferaze, zvišana vrednost bilirubina v krvi, podaljšan protrombinski čas, podaljšan tromboplastinski čas
	občasni	lažno pozitivna glikozurija*

* Ti neželeni učinki so splošno znani neželeni učinki za to skupino zdravil.

Pri dojenčkih in otrocih je varnostni profil cefepima podoben kot pri odraslih.

Kot pri drugih zdravilih iz razreda cefalosporinov so poročali o encefalopatiji (motnje zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), epileptičnimi napadi, mioklonusom in/ali okvaro delovanja ledvic. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ki so prejeli odmerke cefepima, ki so presežali priporočene (glejte poglavje 4.4).

Kot pri ostalih cefalosporinih so poročali o anafilaksi, vključno z anafilaktičnim šokom, prehodni levkopeniji, nevtropeniji, agranulocitozi in trombocitopeniji.

Med kliničnimi preskušnji so bile pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi pred pričetkom zdravljenja spremembe v izvidih laboratorijskih preiskav prehodne. Spremembe, ki so se pojavile s pogostnostjo med 1 % in 2 % (razen kadar je navedena drugačna pogostnost), so bile: zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (3,6 %), aspartat aminotransferaze (2,5 %), alkalne fosfataze, skupnega bilirubina, anemija, eozinofilija, podaljšanje protrombinskega časa in tromboplastinskega časa (2,8 %) in pozitiven Coombsov test brez hemolize (18,7 %). Prehodno zvišanje vrednosti sečnine v krvi, serumskega kreatinina in trombocitopenija so bile opažene pri 0,5 % do 1 % bolnikov. Opazili so prehodno levkopenijo in nevtropenijo (< 0,5 %).

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

V hudih primerih prevelikega odmerjanja, še posebej pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, lahko hemodializa pomaga odstraniti cefepim iz telesa (peritonealna dializa je

neučinkovita). O nenamernem prevelikem odmerjanju so poročali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ki so prejeli velike odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cefalosporini četrte generacije;

Oznaka ATC: J01DE01

Mehanizem delovanja

Cefepim je baktericidna protimikrobna učinkovina širokega spektra, učinkovita proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, vključno z vrsto sevov, odpornih na aminoglikozide ali cefalosporine tretje generacije.

Cefepim je odporen na hidrolizno delovanje številnih betalaktamaz. Ima nizko afiniteto do kromosomsko kodiranih betalaktamaz in hitro prodre v gramnegativne bakterijske celice.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (FK/FD)

Protibakterijsko delovanje je odvisno od obdobja, med katerim koncentracija prostega cefepima v serumu/urinu presega MIK (*minimalno inhibitorno koncentracijo*).

Mehanizmi odpornosti

Odpornost bakterij na cefepim lahko temelji na enem ali več mehanizmih:

– Hidroliza z betalaktamazami. Cefepim je odporen proti večini plazmidsko spremenjenih in kromosomsko spremenjenih betalaktamaz, lahko pa ga hidrolizirajo nekatere betalaktamaze razširjenega spektra, ki so v glavnem prisotne v *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae*, in kromosomsko kodirani encimi.

– Zmanjšana afiniteta beljakovin, ki vežejo penicilin (PBPs – *Penicillin binding Proteins*) do cefepima. Pridobljena odpornost pri *Streptococcus pneumoniae* in drugih streptokokih zaradi spremembe obstajajočih PBPs kot rezultat mutacije. Na drugi strani je tvorba dodatnih PBP znižano afiniteto do cefepima odgovorna za odpornost v primeru na meticilin odpornih stafilokokov.

– Neprehodna zunanja membrana.

– Prisotnost črpalk, ki izločajo zdravila (efluksne črpalke – *drug efflux pumps*).

V posamezni celični steni je lahko sočasno prisoten eden ali več izmed teh mehanizmov odpornosti. Odvisno od prisotnih mehanizmov lahko bakterija izraža navzkrižno odpornost na več ali vse druge betalaktame in/ali protimikrobne učinkovine drugih razredov.

Med zdravljenjem se lahko odpornost razvije na sledeče vrste: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (posebej *aeruginosa*), *Morganella* in *Serratia*.

Kritične vrednosti koncentracij (mejne vrednosti)

Kritične vrednosti koncentracij za razlikovanje občutljivih patogenov (S) in odpornih patogenov (R), glede na EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (2009-05-25) so:

Mikroorganizem	Občutljiv	Odporen
Kritične vrednosti koncentracij, nepovezane z	S < 4 mg/l	R > 8 mg/l

vrsto		
enterobakterije	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 8 \text{ mg/ml}$
<i>Pseudomonas</i> ^a	$S \leq 8 \text{ mg/l}$	$R > 8 \text{ mg/ml}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,25 \text{ mg/ml}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,25 \text{ mg/ml}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 2 \text{ mg/ml}$
<i>Streptococci A, B, C, G</i> ^b	-----	-----
<i>Staphylococcus</i> ^c	-----	-----

a Kritične vrednosti koncentracij se nanašajo na zdravljenje z visokimi odmerki (2 g x 3).

b Glede na kritično vrednost koncentracij za benzilpenicilin.

c Glede na kritično vrednost koncentracij za meticilin.

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.

Splošno občutljive vrste
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> in koagulaza negativni sevi stafilokokov, vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamaze
<i>Streptococcus, Pneumococos</i>
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>
<i>Acinetobacterium</i>
<i>Aeromonas spp</i>
<i>Citrobacter</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> , vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamaze
<i>Klebsiella</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> , vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamaze
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i>
<i>Providencia</i>
<i>Pseudomonas</i>
<i>Serratia</i>

Naravno odporne vrste
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Enterococos</i>
<i>Listeria</i>
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobi</i>
Anaerobne bakterije, vključno z <i>Bacteroides</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Druge bakterije</i>
<i>Chlamydia</i>
<i>Mycoplasma</i>

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Cefepim se po intramuskularni (i.m.) aplikaciji popolnoma absorbira.

Porazdelitev

Odrasli: povprečne plazemske koncentracije cefepima pri odraslih moških po enkratni intravenski (i.v.) infuziji (30 minut) ali po intramuskularni (i.m.) injekciji odmerkov 500 mg, 1 g in 2 g so zbrane v Preglednici 1. Povprečne koncentracije v tkivih in bioloških tekočinah so prikazane v Preglednici 2. Po intramuskularni aplikaciji se cefepim popolnoma absorbira.

Preglednica 1: Srednja plazemska koncentracija cefepima (mikrogrami/ml)

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

Koncentracije cefepima v posameznih tkivih in bioloških tekočinah so prikazane v Preglednici 2.

Vezava cefepima na serumske proteine je povprečno 16,4 % in je neodvisna od serumske koncentracije.

Preglednica 2: Povprečne koncentracije cefepima v različnih tkivih (mikrogrami/g) in bioloških tekočinah (mikrogrami/g)

<u>Tkivo ali tekočina</u>	<u>Odmerek (i.v.)</u>	<u>Čas po vzorčenju (h)</u>	<u>Povprečna koncentracija</u>
<u>Urin</u>	<u>500 mg</u>	<u>0-4</u>	<u>292</u>
	<u>1 g</u>	<u>0-4</u>	<u>926</u>
	<u>2 g</u>	<u>0-4</u>	<u>3120</u>
<u>Žolč</u>	<u>2 g</u>	<u>9,4</u>	<u>17,8</u>
<u>Peritonealna tekočina</u>	<u>2 g</u>	<u>4,4</u>	<u>18,3</u>
<u>Intersticijska tekočina</u>	<u>2 g</u>	<u>1,5</u>	<u>81,4</u>
<u>Bronhialna sluznica</u>	<u>2 g</u>	<u>4,8</u>	<u>24,1</u>
<u>Sputum</u>	<u>2 g</u>	<u>4,0</u>	<u>7,4</u>
<u>Prostata</u>	<u>2 g</u>	<u>1,0</u>	<u>31,5</u>
<u>Slepič</u>	<u>2 g</u>	<u>5,7</u>	<u>5,2</u>
<u>Žolčnik</u>	<u>2 g</u>	<u>8,9</u>	<u>11,9</u>

Biotransformacija

Cefepim se presnovi v N-metilpirolidin, ki se hitro pretvori v N-oksidi. Približno 85 % danega odmerka se izloči nespremenjenega z urinom, kar pripelje do visokih koncentracij nespremenjenega cefepima v urinu. Manj kot 1 % danega odmerka se izloči z urinom kot N-metilpirolidin, 6,8 % kot N-oksidi in 2,5 % v obliki epimera cefepima.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas cefepima je približno 2 uri in je v razponu odmerka od 250 mg do 2 g neodvisen od odmerka. Pri zdravih osebah, ki so 9 dni dobivale odmerke do 2 g intravensko (i.v.) vsakih 8 ur, ni prišlo do kopičenja. Celotni telesni očistek je 120 ml/min. Povprečni ledvični očistek cefepima je 110 ml/min, kar kaže, da se izloča skoraj izključno skozi ledvice, predvsem z glomerularno filtracijo.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic: razpolovni čas izločanja je pri bolnikih z različno stopnjo prizadetosti ledvic podaljšan, zato priporočamo prilagajanje odmerka.

Okvarjeno delovanje jeter: farmakokinetika cefepima pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, ki so dobili odmerek 1 g, ni bila spremenjena. Pri teh bolnikih odmerjanja cefepima ni treba spreminjati.

Starejši: zdravi prostovoljci, stari 65 let ali več, ki so dobivali enkratni odmerek 1 g cefepima intravensko (i.v.), so pokazali višje vrednosti AUC in nižje vrednosti ledvičnega očistka v primerjavi z mlajšimi odraslimi.

Ob sočasnem okvarjenem delovanju ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V kliničnih preskušanjih z več kot 6400 odraslimi, zdravljenih s cefepimom, je bilo 35 % starih 65 let ali več in 16 % starih 75 let ali več. V kliničnih preskušanjih, kjer so starejši bolniki dobili priporočen odmerek za odrasle bolnike, sta bili učinkovitost in klinična varnost primerljivi z učinkovitostjo in klinično varnostjo pri odraslih bolnikih, ki niso bili razvrščeni med starejše, razen, če so imeli bolniki prizadete ledvice. Opazili so zmerno povečanje razpolovnega časa izločanja in nižji ledvični očistek v primerjavi z vrednostmi pri mlajših osebah. Če je prisotna okvara delovanja ledvic, je priporočljiva prilagoditev odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko cefepima po enkratnem in večkratnih odmerkih so ocenili pri bolnikih, starih od 2,1 meseca do 11,2 let, ki so prejeli odmerke 50 mg/kg v obliki intravenske (i.v.) infuzije ali intramuskularne (i.m.) injekcije; večkratne odmerke so prejeli vsakih 8 do 12 ur, in sicer najmanj 48 ur.

Po enkratnem intravenskem (i.v.) odmerku je bil telesni očistek 3,3 ml/min/kg, volumen porazdelitve pa 0,3 l/kg. Razpolovni čas izločanja je bil 1,7 ure, povprečna vrednost nespremenjenega cefepima v urinu pa je znašala 60,4 % prejetega odmerka. Ledvični očistek je bil glavna pot izločanja (2,0 ml/min/kg).

Povprečne plazemske koncentracije cefepima v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnem dajanju intravenskih (i.v.) odmerkov so bile podobne tistim po prvem odmerku. Pri večkratnih odmerkih so opazili le rahlo kopičenje.

V stanju dinamičnega ravnovesja po intramuskularnem (i.m.) injiciranju so bile najvišje plazemske vrednosti cefepima, ki so znašale približno 68 mikrogramov/ml, povprečno dosežene v 0,75 ure. Biološka uporabnost po intramuskularni aplikaciji je bila povprečno 82 %.

Koncentracije cefepima v cerebrospinalni tekočini (CSF - *cerebrospinal fluid*) v primerjavi s plazmo so sledeče:

Preglednica 3: Povprečne koncentracije v plazmi in v CSF pri otrocih

Čas vzorčenja (h)	N	Plazemska koncentracija (mikrogrami/ml)	Koncentracije v CSF (mikrogrami/ml)	Razmerje CSF/plazma
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)

* Starost bolnikov je bila od 3,1 meseca do 12 let. Bolniki, za katere so sumili, da imajo okužbo osrednjega živčevja, so dobili odmerek 50 mg/kg v obliki 5- do 20-minutne infuzije vsakih 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.

Drugi bolniki: Klinično izboljšanje so opazili pri bolnikih s cistično fibrozo, kjer so cefepim uporabili za zdravljenje akutnega poslabšanja pljučnih stanj. Farmakokinetika cefepima je bila pri bolnikih, pri katerih je bilo prizadeto delovanje jeter in so prejeli enkratni odmerek 1 g, in pri bolnikih s cistično fibrozo nespremenjena. Pri teh bolnikih sprememba odmerka cefepima ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolgoročne študije za oceno kancerogenega potenciala na živalih niso bile izvedene. *In vivo* in *in vitro* testiranja niso pokazala genotoksičnosti cefepima. Pri podganah niso opazili zmanjšanja plodnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine zdravila Cefepim Accord **ne smemo** mešati s sledečimi antibiotiki: metronidazol, vankomicin, gentamicin, tobramicin in netilmicin, ker lahko pride do fizikalnih ali kemijskih inkompatibilnosti. Če je indicirano sočasno zdravljenje teh zdravil in cefepima, je treba ta zdravila dajati ločeno.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini (škatli) za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano zdravilo:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za največ 12 ur pri temperaturi 20 °C – 25 °C ali 24 ur pri temperaturi, ki ne presega 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja in rekonstitucije izključuje tveganje kontaminacije z mikrobi. Po odprtju lahko zdravilo hranite največ 24 ur pri temperaturi, ki ne presega 2 °C –8 °C. Drugačni časi in pogoji shranjevanja zdravila so odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Nerekonstituirano zdravilo: shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini (škatli) za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano zdravilo: za pogoje shranjevanja glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Cefepim Accord 1 g in 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je na voljo v steklenih vialah za enkratni odmerek, zaprtih z zamaškom iz elastomera in snemno zaporko.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10 ali 50 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravenska uporaba:

– Pri neposrednem intravenskem injiciranju je treba zdravilo Cefepim Accord rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije ali 5-odstotno raztopino dekstroze ali 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida. Dobljeno raztopino je treba injicirati neposredno v veno (3 do 5 minut) ali v kanilo infuzijskega sistema, medtem ko bolnik intravensko prejema kompatibilno raztopino.

– Pri intravenskem infundiranju se lahko po rekonstituciji zdravilo Cefepim Accord daje po cevki infuzijskega sistema ali neposredno v raztopino za infundiranje. Raztopino mora bolnik prejemati približno 30 minut.

Intramuskularna uporaba:

– Pri pripravi raztopine za injiciranje za intramuskularno (i.m.) uporabo kot topilo uporabite 3 ml vode za injekcije ali 0,5-odstotno oziroma 1-odstotno raztopino lidokainijevega klorida.

Zdravilo Cefepim Accord je kompatibilno z naslednjimi raztopinami: 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida (skupaj s 5-odstotno raztopino dekstroze ali brez), 5-odstotna ali 10-odstotna raztopina dekstroze, raztopina Ringerjevega laktata (skupaj s 5-odstotno raztopino dekstroze ali brez), raztopina natrijevega laktata (M/6) za koncentracije od 1 mg/ml do 40 mg/ml.

Zdravilo Cefepim Accord lahko dajemo hkrati z drugimi antibiotiki ali drugimi zdravili pod pogojem, da ne uporabljamo iste brizge, iste perfuzijske steklenice ali istega mesta injiciranja. Raztopine cefepima so kompatibilne z amikacinom, ampicilinom, klindamicinom, heparinom, kalijevim kloridom, teofilinom.

Kot pri drugih cefalosporinih lahko raztopina po rekonstituciji postane rahlo rumenkasta, kar pa ne pomeni izgube učinkovitosti.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7, Warszawa
02-677, Poljska

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

H/21/02784/001-008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

21. 5. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 3. 2020