

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cefepim Hospira 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Cefepim Hospira 2 g prašek za raztopino za injiciranje ali 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 Hospira je indicirano za zdravljenje okužb, ki jih povročajo bakterije (glejte poglavje 5.1), občutljive na cefepim, zlasti :

- bolnišničnih pljučnic in pljučnic domačega okolja,
- zapletenih in nezapletenih okužb sečil, vključno s pielonefritisom,
- okužb kože in mehkih tkiv,
- okužb v trebušni votlini vključno s peritonitisom in okužbami žolčnika in žolčevodov v kombinaciji z antibiotikom, ki ustrezno pokriva anaerobne bakterije,
- ginekoloških okužb pri odraslih v kombinaciji z antibiotikom, ki ustrezno pokriva anaerobne bakterije,
- bakterijskega meningitisa pri dojenčkih in otrocih,
- za zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavlja v povezavi ali ob sumu na povezavo s katero koli zgoraj navedeno okužbo.

Uporaba pri izkustvenem zdravljenju:

- izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije. Cefepima ne smemo uporabiti kot samostojen antibiotik za izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Cefepim Hospira lahko dajemo intravensko ali intramuskularno.

Po rekonstituciji je raztopina blede rumene do jantarjeve barve.

Odmerjanje

Pri cefepimu sta odmerjanje in način uporabe odvisna od vrste in resnosti okužbe, občutljivosti povzročitelja, 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 z normalnim delovanjem ledvic

V skladu s sledečo tabelo:

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

Zdravljenje običajno traja 7 do 10 dni, vendar je pri hujših okužbah lahko potrebno tudi daljše zdravljenje. Izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije običajno traja 7 dni ali dokler nevtropenija ne mine.

Pri bolnikih, lažjih od 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 zmanjšanim delovanjem ledvic pa je prilagoditev odmerjanja priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje ledvic pri odraslih

Za kompenzacijo počasnejšega izločanja preko ledvic 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 tabeli.

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

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

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

Kreatininski očistek (ml/min)	Priporočeni vzdrževalni odmerek			
> 50	Običajni odmerek. Prilagajanje odmerka ni potrebno.			
	2 g, 3x/dan	2 g, 2x/dan	1 g, 2x/dan	500 mg, 2x/dan
30 do 50	2 g, 2x/dan	2 g, 1x/dan	1 g, 1x/dan	500 mg, 1x/dan
11 do 29	2 g, 1x/dan	1 g, 1x/dan	500 mg, 1x/dan	500 mg, 1x/dan
< 10	2 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/dan pri vseh okužbah, razen pri febrilni nevtropeniji, kjer je odmerek 1 gram/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. 500 mg, 1 g ali 2 g, odvisno od resnosti okužbe, vendar samo z odmernim intervalom 48 ur.

Otroci z normalnim delovanjem ledvic

Normalni priporočeni odmerek pri otrocih je:

Vrsta okužbe	Otroci starejši od 2 mesecev in lažji od 40 kg		
	Odmerek	Odmerni interval	Trajanje
Pljučnica, okužba sečil, okužbe kože in kožnih struktur	50 mg / kg	12 ur hude okužbe: 8 ur	10 dni
Bakterijski meningitis in izkustveno zdravljenje febrilne nevtropenije in zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavlja v povezavi ali ob sumu na povezavo s katero koli zgoraj navedeno okužbo.	50 mg / kg	8 ur	7-10 dni

Izkušnje pri otrocih, mlajših od 2 mesecev, so omejene. Na osnovi podatkov, pridobljenih v starostni skupini > 2 meseca, in na osnovi farmakokinetičnega modeliranja teh podatkov so podana priporočila, da otrokom v starosti od 1 do 2 meseca dajemo odmerke 30 mg/kg na 12 ur ali na 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 na 8 ur). Izkušnje z intramuskularnim injiciranjem pri otrocih so omejene.

Pri otrocih je glavna pot izločanja cefepima preko ledvic in sečil, pri otrocih s prizadetim delovanjem ledvic je treba odmerke prilagoditi.

Odmerjanje 50 mg/kg (bolniki, stari od 2 meseca do 12 let) in odmerek 30 mg/kg (bolniki, stari 1 do 2 meseca) je primerljivo z odmerki po 2 g pri odraslih.

Priporočljivo je uporabiti enak interval med odmerki ali enako znižanje odmerka, kot je indicirano za odrasle z okvarjenim delovanjem ledvic

Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter odmerjanja ni treba prilagajati.

Način uporabe

Za navodila za rekonstitucijo tega zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na cefepim ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, npr. zmanjšanim izločanjem urina zaradi ledvične insuficience (očistek kreatinina < 50 ml/min) ali pri drugih stanjih, ki lahko oslabijo delovanje ledvic, je treba odmerek zdravila Cefepim Hospira prilagoditi tako, da se počasnejše izločanje preko ledvic kompenzira. Ker se pri bolnikih z ledvično insuficienco ali drugimi stanji, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, pri uporabi običajnih odmerkov lahko pojavijo visoke koncentracije antibiotika, ki so v serumu prisotne daljši čas, je pri teh bolnikih treba vzdrževalni odmerek cefepima zmanjšati. Vzdrževalni odmerek je odvisen od stopnje okvare ledvic, resnosti okužbe in dovzetnosti povzročiteljev (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Ker se cefepim v pomembnem obsegu izloča preko ledvic, je pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic tveganje za pojav toksičnih učinkov zdravila večje. Ker je pri starejših bolnikih verjetnost zmanjšane 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 ledvično insuficienco, ki niso prejeli prilagojenih odmerkov 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).

Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet 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 smrtjo.

Pri zdravljenju s skoraj vsemi protibakterijskimi učinkovinami, vključno s cefepimom, so poročali o pojavu s *Clostridium difficile* povezane driske (CDAD, *Clostridium difficile*-associated diarrhoea), ki lahko poteka kot blaga driska pa vse do življenjsko ogrožujočega psevdomembranskega kolitisa. Zdravljenje s protibakterijskimi učinkovinami spremeni normalno floro kolona, kar vodi do razraščanja *C. difficile*. Po uvedbi zdravljenja z antibiotiki je pri vseh bolnikih z drisko treba upoštevati možnost pojava s *C. difficile* povezane driske. Potrebna je skrbna anamneza, saj so poročali, da se je s *C. difficile* povezana driska pojavila tudi več kot dva meseca po zdravljenju s protibakterijskimi učinkovinami. V primeru suma ali potrditve s *C. difficile* povezane driske je treba trenutno zdravljenje z antibiotikom, ki ne deluje proti *C. difficile*, takoj prekiniti. V takih primerih so zdravila, ki zavirajo peristaltiko, kontraindicirana.

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 zdravlilu Cefepim Hospira pride do razraščanja neobčutljivih organizmov. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Peroralni antikoagulanti

[Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča protikoagulacijski učinek varfarina.](#)

Podanih je bilo mnogo poročil o zvišanju učinka peroralnih antikoagulantov pri bolnikih, ki so dobivali protibakterijske učinkovine, vključno s cefalosporini. Tveganje se lahko spreminja glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, zato je doprinos cefalosporinov na zvišanje INR (International Normalised Ratio) težko oceniti. Priporočljivo je, da se INR med sočasnim zdravljenjem s cefepimom in peroralnimi antikoagulanti in kratek čas po njem pogosto nadzoruje.

V redkih primerih so med zdravljenjem s cefepimom izvidi Coombsovega testa lahko lažno pozitivni.

Cefepim lahko daje lažen pozitiven izvid testiranja na galaktozemijo. Tudi neencimske metode za določanje glukoze v urinu lahko dajejo lažen pozitiven rezultat. Iz tega razloga je treba med zdravljenjem uporabiti encimske metode za določanje glukoze v urinu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatki o učinku cefepima na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Pri podganah pri zdravljenju s cefepimom ni bilo učinka na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Glede cefepima ni ustreznih in dobro nadzorovanih raziskav z nosečimi ženskami.

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

Nosečnicam se zdravilo lahko predpiše le z veliko previdnostjo.

Dojenje

Cefepim se izloča v človeškem mleku v zelo majhnih količinah, toda ob dajanju doječim materam je vseeno priporočljiva previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Bolniki cefepim običajno dobro prenašajo. V kliničnih preskušanjih (N=5598) so bili najpogostejši neželeni učinki prebavne težave 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 ($<1/10.000$) oziroma 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
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Kandidoza ustne sluznice, vaginalne okužbe
	Redki	Kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Pozitiven Coombsov test
	Pogosti	Podaljšan protrombinski čas, podaljšan parcialni tromboplastinski čas, anemija, eozinofilija
	Občasni	Trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija
	Neznana	Aplastična anemija, hemolitična anemija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	Redki	Anafilaktična reakcija
	Neznana	Anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje	Neznana	Lažen pozitiven test glukoze v urinu
Psihiatrične motnje	Neznana	Zmedenost, halucinacije
Bolezni živčevja	Občasni	Glavobol
	Redki	Konvulzije, parestezija, disgevizija, omotica
	Neznana	Koma, stupor, encefalopatija, motnje zavesti, mioklonus
Žilne bolezni	Pogosti	Flebitis na mestu infundiranja, tromboflebitis na

Organski sistem	Pogostnost	Opis glede na MedDRA
		mestu infundiranja
	Redki	Vazodilatacija
	Neznana	Krvavitev*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	Dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti	Driska
	Občasni	Kolitis (vklj. s psevdomembranskim kolitisom), navzea, bruhanje
	Redki	Abdominalna bolečina, zaprtost
	Neznana	Bolezni prebavil
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Izpuščaj
	Občasni	Eritem, urtikarija, pruritus
	Neznani	Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, multififormni eritem*
Bolezni sečil	Občasni	Zvišana vrednost sečnine v krvi, zvišana vrednost serumskega kreatinina
	Neznana	Ledvična odpoved, toksična nefropatija *
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	Genitalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Reakcija na mestu infundiranja, vnetje na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja
	Občasni	Zvišana telesna temperatura
	Redki	Mrzlica
Preiskave	Pogosti	Zvišana vrednost alkalne fosfataze

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

Pri dojenčkih in otrocih je varnostni profil cefepima podoben kot pri odraslih. V kliničnih preskušanjih je bil kožni izpuščaj najpogostejši s cefepimom povezani neželeni učinek.

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

Kot pri ostalih cefalosporinih so poročali o anafilaksi, vključno z anafilaktičnim šokom, prehodni levkopeniji in 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 %, so bile: zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (3,6 %), aspartat-aminotransferaze (2,5 %), alkalne fosfataze, skupnega bilirubina, anemija, eozinofilija, podaljšanje protrombinskega časa in podaljšanje parcialnega trombotoplastinskega 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

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 hudih primerih prevelikega odmerjanja, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, lahko hemodializa pomaga odstraniti cefepim iz telesa. Peritonealna dializa je neučinkovita. O nenamernem prevelikem odmerjanju so poročali pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki so prejeli velike odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antibiotiki za sistemsko uporabo. Drugi betalaktamski antibiotiki. Cefalosporini četrte generacije, ATC oznaka: J01DE01

Mehanizem delovanja:

Cefepim je baktericidna protibakterijska 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.

Mehanizem odpornosti (rezistence):

Odpornost bakterij na cefepim lahko temelji na naslednjih mehanizmih:

- Hidroliza z betalaktamazami. Cefepim je odporen proti večini betalaktamaz, lahko pa ga hidrolizirajo nekatere betalaktamaze razširjenega spektra in kromosomsko kodirani encimi, ki so v glavnem prisotni v *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae*.
- 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 z znižano afiniteto do cefepima odgovorna za odpornost v primeru na meticilin odpornih stafilokokov.
- Neprehodna zunanja membrana.
- Prisotnost "črpalk", ki izločajo zdravila (drug efflux pumps).

V posamezni bakterijski celici je lahko sočasno prisoten eden ali več izmed teh mehanizmov odpornosti. Odvisno od prisotnega/ih mehanizma/mov lahko bakterija izraža navzkrižno odpornost na več ali vse druge betalaktame in/ali protibakterijska zdravila drugih razredov.

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

Kritične vrednosti koncentracij (Mejne vrednosti)

Naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) so bile določene za občutljive (S) in odporne (R) povzročitelje glede na EUCAST (11.2.2013):

Organizem	MIK mejne vrednosti (mg/l)	
	Občutljiv ≤	Odporen >
Enterobacteriaceae	1	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	8 ¹	8
<i>Acinetobacter spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	Opomba ²	Opomba ²
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Opomba ³	Opomba ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 ⁴	2
<i>Streptococci skupine Viridans</i>	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25 ⁴	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	--	--
<i>Neisseria meningitidis</i>	--	--
Grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridium difficile</i>	--	--
Gramnegativni anaerobi	--	--
Nespecifične mejne vrednosti ⁵	4	8

¹Območja mejnih vrednosti se nanašajo na zdravljenje z visokimi odmerki (2 g x 3).

²Na občutljivost stafilokokov na cefalosporine sklepamo iz občutljivosti na cefoksitin, ki pa nima mejnih vrednosti in ga naj ne bi uporabljali za okužbe s stafilokoki.

³Na občutljivost betahemolitičnih streptokokov skupine A, B, C in G na betalaktamske antibiotike sklepamo iz občutljivosti na penicilin.

⁴Izolati z MIK vrednostmi nad mejnimi vrednostmi občutljivosti so zelo redki ali o njih še niso poročali. Identifikacijo in teste protimikrobne občutljivosti vsakega takega izolata je treba ponoviti in če so rezultati potrjeni, poslati izolat v referenčni laboratorij. Dokler je evidenca glede kliničnega odziva potrjenih izolatov z MIK vrednostmi nad trenutnimi mejnimi točkami rezistence, je nanje treba gledati kot na odporne.

⁵Farmakokinetične/farmakodinamične (PK/PD) mejne vrednosti.

“--“ nakazuje, da testiranje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta slaba tarča za zdravljenje z zdravilom.

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	
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi	<i>Staphylococcus aureus</i> in koagulaza-negativni stafilokoki vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamaze. <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi	<i>Acinetobacteria spp</i> <i>Aeromonas spp</i> <i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacteria spp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> , vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamaze <i>Klebsiella spp</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> , vključno s sevi, ki proizvajajo betalaktamaze <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus spp</i> <i>Providencia spp</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Serratia spp</i>

Naravno odporne vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi	<i>Enterococcus spp</i> <i>Listeria spp</i>
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella spp</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi	Anaerobne bakterije vključujoč <i>Bacteroides</i> in <i>Clostridium difficile</i>
Druge bakterije	<i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i>

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cefepim se po i.m. aplikaciji popolnoma absorbira.

Porazdelitev

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

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

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

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

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

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

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

Biotransformacija

Cefepim se presnovi v N-metilpirolidin, ki se hitro pretvori v N-oksidi. Približno 85 % danega odmerka se izloči nespremenjenega v urinu, kar pripelje do visokih koncentracij v urinu. Manj kot 1 % danega odmerka se izloči v urinu 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 od 250 mg do 2 g neodvisen od odmerka. Pri zdravih osebah, ki so 9 dni dobivale odmerke do 2 g 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 preko ledvic, predvsem z glomerularno filtracijo.

Posebne skupine bolnikov

Zmanjšano delovanje ledvic

Razpolovni čas izločanja je pri bolnikih z različno stopnjo prizadetosti ledvic podaljšan, zato priporočamo prilagajanje odmerka.

Zmanjšano delovanje jeter

Farmakokinetika cefepima pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter, ki so dobili odmerek 1 g, ni bila spremenjena. Pri teh bolnikih odmerjanja zdravila Cefepim Hospira ni potrebno spreminjati.

Starejši

Zdravi prostovoljci stari 65 ali več, ki so dobivali enkratni odmerek 1 g cefepima i.v., so pokazali višje AUC vrednosti in nižje vrednosti ledvičnega očistka v primerjavi z mlajšimi odraslimi. Ob sočasnem zmanjšanjem delovanju ledvic je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4.).

Od več kot 6400 odraslih, zdravljenih s cefepimom v kliničnih preskušanjih, jih 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, priporočamo 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 i.v. infuzije ali i.m. injekcije; večkratne odmerke so prejeli na 8 do 12 ur, in sicer najmanj 48 ur.

Po enkratnem 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 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 i.v. odmerkov so bile podobne tistim po prvem odmerku. Pri večkratnih odmerkih so opazili le rahlo kopičenje.

V stanju dinamičnega ravnovesja po i.m. injiciranju so bile povprečne plazemske vrednosti 68 mikrogramov/ml povprečno dosežene v 0,75 ure. Biološka uporabnost po intramuskularni aplikaciji je bila povprečno 82 %.

Koncentracije cefepima v cerebrospinalni tekočini (CSF) v primerjavi s plazmo so sledeče:

Tabela 3: Povprečne koncentracije v plazmi in v CSF pri otrocih*

Čas vzorčenja (h)	N	Plazemska koncentracija (mikrogrami/ml)	CSF koncentracije (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 50 mg/kg v obliki 5-20 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 s cistično fibrozo, pri katerih je bilo prizadeto delovanje jeter in so prejeli enkratni odmerek 1 g, nespremenjena. Pri teh bolnikih ni potrebno spremeniti odmerka zdravila Cefepim Hospira.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD):

Protibakterijski učinek je odvisen od časa, v katerem koncentracija zdravila presega MIK v prostem serumu/urinu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Čeprav dolgoročne študije za oceno karcinogenega 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

arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine zdravila Cefepim Hospira **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, je treba ta zdravila dajati ločeno.

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto

2 leti

Po prvem odpiranju

Po odprtju je treba zdravilo uporabiti takoj.

Rekonstituirano zdravilo:

Za i.m. uporabo:

Voda za injekcije:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 12 ur pri temperaturi 15 do 25° C ali 7 dni pri temperaturi, ki ne presega 2 do 8° C.

Raztopina lidokainijevega klorida 5 mg/ml (0,5 %) ali 10 mg/ml (1 %):

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 15 do 25° C ali 7 dni pri temperaturi, ki ne presega 2 do 8° C.

Za i.v. uporabo:

Voda za injekcije, raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (skupaj z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) ali brez), raztopina glukoze za injiciranje 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %), Ringerjev laktat raztopina za injiciranje (skupaj z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) ali brez) ali natrijev laktat 18,7 mg/ml (M/6) raztopina za injiciranje:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 15 do 25° C ali 7 dni pri temperaturi, ki ne presega 2 do 8° C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas skladiščenja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in normalno ne smejo presegati 24 ur pri temperaturi 2 do 8° C, razen če je bila rekonstitucija izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte vialo v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje skladiščenja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

20 ml steklena viala iz prozornega stekla (tipa I), zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija.

Velikost pakiranj: 1, 5 ali 10 vial v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji je raztopina blede rumene do jantarjeve barve.

Intravenska uporaba:

Za neposredno i.v. uporabo je treba zdravilo Cefepim Hospira rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije, 5 % (50 mg/ml) ali 10 % (100 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze, raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje, raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje in 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze ali raztopine natrijevega laktata 18,7 mg/ml (M/6) za injiciranje. Pripravljeni raztopini injiciramo počasi v obdobju 3 do 5-minut – bodisi neposredno v veno ali neposredno v cevko infuzijskega sistema, medtem ko bolnik dobiva infuzijo kompatibilne i.v. raztopine.

Za i.v. infuzije prašek raztopite kot je opisano za neposredno i.v. uporabo. Ustrezno količino pripravljene raztopine dodajte i.v. infuzijskemu vsebniku, ki vsebuje kompatibilno i.v. raztopino za infundiranje. Infundiranje raztopine naj traja približno 30 minut.

Intramuskularna uporaba:

Raztopino za i.m. uporabo pripravite tako, da 1g zdravila Cefepim Hospira raztopite v 3 ml vode za injekcije ali 0,5 % (5 mg/ml) ali 1 % (10 mg/ml) raztopine lidokainjevega klorida.

Zdravilo Cefepim Hospira je kompatibilno z naslednjimi raztopinami za infundiranje: sterilno vodo za injekcije, 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (skupaj s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze ali brez), 5 % (50 mg/ml) ali 10 % (100 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje, raztopino

Ringerjevega laktata za injiciranje (skupaj s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze ali brez), raztopino natrijevega laktata 18,7 mg/ml (M/6) za injiciranje.

Spodnja tabela vsebuje navodila za rekonstitucijo:

Jakost	Dodano topilo (ml)	Koncentracija (približno, v mg/ml)
1 g i.v.	10,0	90
2 g i.v.	10,0	160
1 g i.m.	3,0	230

Zdravilo Cefepim Hospira lahko dajemo hkrati z drugimi antibiotiki ali drugimi zdravili, dokler ne uporabljamo iste brizge, iste perfuzijske steklenice ali istega mesta injiciranja. Raztopina zdravila Cefepim Hospira je kompatibilna 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. Raztopino lahko uporabimo le, če je bistra in brez vidnih delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hospira UK Limited
Queensway, Royal Leamington Spa
Warwickshire, CV31 3RW
United Kingdom

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

5363-I-662/14 (1 g – 1 viala)
5363-I-663/14 (1 g – 5 vial)
5363-I-664/14 (1 g – 10 vial)
5363-I-665/14 (2 g – 1 viala)
5363-I-666/14 (2 g – 5 vial)
5363-I-667/14 (2 g – 10 vial)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.05.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.01.2014