

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cefepim PharmSol 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje cefepimijev diklorid monohidrat v količini, ki ustreza 1 g cefepima. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel do blede rumen prašek.

Osmolalnost po rekonstituciji: >700 – 1300 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let in s telesno maso ≥ 40 kg:

- Pljučnica
- Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
- Zapletene intra-abdominalne okužbe
- Peritonitis, povezan z dializo, pri bolnikih na CAPD

Pri odraslih:

- Akutne okužbe žolčnika in žolčevodov

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

- Pljučnica
- Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
- Bakterijski meningitis (glejte poglavje 4.4)

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero koli od okužb, navedenih zgoraj, ali pa obstaja sum, da je s to okužbo povezana.

Cefepim se lahko uporablja za empirično zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 2 meseca do 12 let, s febrilno nevtropenijo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe. Pri bolnikih z velikim tveganjem za hude okužbe (npr. bolniki z nedavno presaditvijo kostnega mozga, hipotenzijo na pregledu, osnovno hematološko malignostjo ali hudo ali dolgotrajno nevtropenijo) je lahko protimikrobno zdravljenje z enim samim protimikrobnim zdravilom neprimerno. Ne obstaja dovolj podatkov, ki bi podprli učinkovitost monoterapije s cefepimom pri takšnih bolnikih. Lahko se svetuje kombinirano zdravljenje z aminoglikozidnimi ali glikopeptidnimi antibiotiki ob upoštevanju tveganja za posameznega bolnika.

Cefepin je treba uporabljati sočasno z drugimi protibakterijskimi učinkovinami, kadar koli je razpon možnih bakterijskih povzročiteljev izven spektra delovanja cefepima.

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Cefepime PharmSol je treba dati intravensko po rekonstituciji in se lahko daje kot počasna injekcija v 3-5 minutah ali kot kratkotrajna infuzija v trajanju približno 30 minut.

Običajni odmerki se razlikujejo v odvisnosti od resnosti okužbe in ledvičnega delovanja ter splošnega stanja bolnika.

Odrasli in otroci s telesno maso > 40 kg (starost približno 12 let)

Navodilo za odmerjanje cefepima pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let (> 40 kg) z normalnim delovanjem ledvic je navedeno v preglednici.

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic:

Odrasli in mladostniki s telesno maso nad 40 kg (starost približno 12 let):

Posamezni odmerki in odmerni interval	
<i>Hude okužbe:</i> • Bakteriemija • Pljučnica • Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom) • Akutne okužbe žolčnika in žolčevodov	<i>Zelo hude okužbe:</i> • Zapletene intra-abdominalne okužbe • Empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
2,0 g vsakih 12 ur	2,0 g vsakih 8 ur

Dojenčki in otroci (stari od 2 meseca do 12 let in/ali s telesno maso ≤ 40 kg, z normalnim delovanjem ledvic)

Posamezni odmerki (mg/kg telesne mase), odmerni interval in trajanje zdravljenja		
	<i>Hude okužbe:</i> • Pljučnica • Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)	<i>Zelo hude okužbe:</i> • Bakteriemija • Bakterijski meningitis • Empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
<i>Otroci od 2 mesecev, telesna masa ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg vsakih 12 ur <i>Hujše okužbe:</i> 50 mg/kg vsakih 8 ur, 10 dni	50 mg/kg vsakih 8 ur, 7-10 dni
<i>Dojenčki stari od 1 do manj kot 2 mesecev:</i>	30 mg/kg vsakih 12 ur <i>Hujše okužbe:</i> 30 mg/kg vsakih 8 ur, 10 dni	30 mg/kg vsakih 8 ur, 7-10 dni

Izkušnje pri dojenčkih, mlajših od 2 mesecev, so omejene. Priporočila za odmerjanje 30 mg/kg vsakih 12 ali 8 ur so bila pridobljena na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri otrocih, starejših od 2 mesecev, in se smatrajo za ustrezne za dojenčke od 1 do manj kot 2 mesecev starosti.

Za otroke, ki tehtajo > 40 kg, so veljavna priporočila za odmerjanje za odrasle.

Za bolnike, starejše od 12 let, s telesno maso < 40 kg, so veljavna priporočila za odmerjanje za mlajše bolnike s telesno maso < 40 kg.

Največjega priporočenega dnevnega odmerka 2 g vsakih 8 ur za odrasle se ne sme preseči.

Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic mora biti odmerek cefepima prilagojen, da se kompenzira počasnejše izločanje preko ledvic.

Odrasli in mladostniki (>12 let in telesna masa nad 40 kg):

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic se priporoča začetni odmerek 2,0 g cefepima.

Naslednja preglednica prikazuje nadaljevalni vzdrževalni odmerek:

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni vzdrževalni odmerek: Posamezni odmerki in interval dajanja	
	<i>Hude okužbe</i> • Bakteriemija • Pljučnica • Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom) • Akutne okužbe žolčnika in žolčevodov	<i>Zelo hude okužbe</i> • Zapletene intra-abdominalne okužbe • Empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
>50 (običajni odmerek, prilagoditev ni potrebna)	2 g vsakih 12 h	2 g vsakih 8 h
30-50	2 g vsakih 24 h	2 g vsakih 12 h
11-29	1 g vsakih 24 h	2 g vsakih 24 h
≤10	0,5 g vsakih 24 h	1 g vsakih 24 h

Bolniki na dializi

Pri bolnikih na dializi se približno 68 % skupne količine cefepima, prisotnega v telesu ob začetku dialize, odstrani med 3-urno dializo. Za te bolnike farmakokinetični model kaže, da je potrebno zmanjšanje odmerka. Bolniki, ki prejemajo cefepim in so sočasno na hemodializi, morajo prejeti naslednje odmerke: 1 g prvi dan zdravljenja in nato 500 mg cefepima dnevno za vse okužbe, z izjemo febrilne nevtropenije, ki zahteva 1 g vse dni zdravljenja.

Na dneve dialize je treba dati cefepim takoj zatem. Če je mogoče, je treba dati cefepim vsak dan ob istem času.

Pri bolnikih na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) je priporočeno naslednje odmerjanje:

- 1 g cefepima vsakih 48 ur v primeru hudih okužb (bakteriemija, pljučnica, zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom), akutne okužbe žolčnika in žolčevodov)
- 2 g cefepima vsakih 48 ur v primeru zelo hudih okužb (abdominalne okužbe, peritonitis, empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo)

Dojenčki od 1 meseca in otroci do 12 let s telesno maso ≤ 40 kg

Odmerek 50 mg/kg za bolnike od 2 mesecev do 12 let (glejte poglavje 5.2) in odmerek 30 mg/kg za dojenčke, stare od 1 do 2 mesecev sta primerljiva odmerku 2 g pri odraslih, vključno z enakim podaljšanjem odmernih intervalov, kot je prikazano v spodnji preglednici.

Otroci od 2 mesecev do 40 kg telesne mase (približno 12 let)

Posamezni odmerki (mg/kg telesne mase) in odmerni interval		
Očistek kreatinina [ml/min]	<i>Hude okužbe:</i>	<i>Zelo hude okužbe:</i>
	• Pljučnica • Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)	• Bakteriemia • Bakterijski meningitis • Empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
> 50 (običajni odmerek, prilagoditev ni potrebna)	50 mg/kg vsakih 12 h	50 mg/kg vsakih 8 h
30-50	50 mg/kg vsakih 24 h	50 mg/kg vsakih 12 h
11-29	25 mg/kg vsakih 24 h	50 mg/kg vsakih 24 h
≤ 10	12,5 mg/kg vsakih 24 h	25 mg/kg vsakih 24 h

Dojenčki od 1 do manj kot 2 mesecev

Posamezni odmerki (mg/kg telesne mase) in odmerni interval		
Očistek kreatinina [ml/min]	<i>Hude okužbe:</i>	<i>Zelo hude okužbe:</i>
	• Pljučnica • Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)	• Bakteriemia • Bakterijski meningitis • Empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
> 50 (običajni odmerek, prilagoditev ni potrebna)	30 mg/kg vsakih 12 h	30 mg/kg vsakih 8 h
30-50	30 mg/kg vsakih 24 h	30 mg/kg vsakih 12 h
11-29	15 mg/kg vsakih 24 h	30 mg/kg vsakih 24 h
≤ 10	7,5 mg/kg vsakih 24 h	15 mg/kg vsakih 24 h

Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki:

Ker imajo starejši bolniki povečano tveganje za zmanjšano delovanje ledvic, je treba odmerek izbrati s previdnostjo ter spremljati bolnikovo delovanje ledvic. Prilagoditev odmerka je priporočljiva, če je delovanje ledvic zmanjšano (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja:

Običajno trajanje zdravljenja je 7 do 10 dni. Na splošno je treba dajati cefepim ne manj kot 7 dni in ne dlje kot 14 dni na zdravljenje. Pri empiričnem zdravljenju febrilne nevtropenije je običajno trajanje zdravljenja 7 dni ali do razrešitve nevtropenije.

Način uporabe:

Po ustrezni rekonstituciji se cefepim lahko daje preko **neposredne intravenske injekcije** v trajanju 3 do 5 minut ali se injicira v cevko infuzijskega sistema, medtem, ko bolnik prejema kompatibilno i.v. tekočino ali pa preko **intravenske infuzije** v trajanju 30 minut. Za inkompatibilnosti in navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo glejte poglavji 6.2 in 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Tega zdravila se ne sme uporabljati v primeru

- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na druge cefalosporinske antibiotike

- predhodne, takojšnje in/ali hude preobčutljivostne reakcije na penicilin ali katero koli drugo betalaktamsko antibiotično učinkovino (npr. penicilini, monobaktami in karbapenemi). Ker vsebuje L-arginin, je to zdravilo dodatno kontraindicirano pri bolnikih s preobčutljivostjo na L-arginin in bolnikih z acidozo. Zato se svetuje previdnost v primerih hiperkaliemije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Kot pri vseh betalaktamskih protibakterijskih učinkovinah so poročali o hudih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s cefepimom takoj prekiniti in začeti z ustreznimi nujnimi ukrepi.

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali je imel bolnik v preteklosti hude preobčutljivostne reakcije na cefepim, druge cefalosporine ali kakšen drug tip betalaktamskih učinkovin. Previdnost je potrebna, če se cefepim daje bolnikom, ki so v preteklosti imeli preobčutljivost na druge betalaktamske učinkovine, ki pa ni bila huda.

Cefepim je treba dati previdno bolnikom z astmo ali alergijsko diatezo v anamnezi. Bolnika je treba med prvim dajanjem skrbno spremljati. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Pri resnih preobčutljivostnih reakcijah je lahko potreben adrenalin in drugo podporno zdravljenje.

Protibakterijska aktivnost cefepima

Zaradi relativno omejenega spektra protibakterijske aktivnosti cefepima le-ta ni primeren za zdravljenje nekaterih tipov okužb, razen če je za patogen že dokumentirano in znano, da je občutljiv ali obstaja močan sum, da je(so) najverjetnejši patogen(i) primerni za zdravljenje s cefepimom (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, kot so zmanjšano izločanje urina zaradi ledvične insuficience (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) ali druga stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je treba odmerek cefepima prilagoditi, da se kompenzira počasnejše izločanje preko ledvic. Ker se lahko pri bolnikih z ledvično insuficienco ali drugimi stanji, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, pojavijo visoke in podaljšane koncentracije antibiotika v serumu, je treba vzdrževalni odmerek zmanjšati, kadar se cefepim daje takšnim bolnikom. Nadaljevalni odmerek je treba določiti glede na stopnjo ledvične okvare, resnost okužbe in občutljivost povzročiteljev (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

V obdobju trženja so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih: reverzibilna encefalopatija (motnja zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonus, epileptični napadi (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali ledvična odpoved. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so prejeli odmerke cefepima, ki so presegli priporočila.

Na splošno so se simptomi nevrotoksičnosti razrešili po ukinitvi cefepima in/ali po hemodializi, vendar pa se je nekaj primerov končalo smrtno.

Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati, če se sočasno s cefepimom daje zdravila z nefrotoksičnim potencialom, kot so aminoglikozidi in močni diuretiki.

*Driska, povezana s *Clostridioides difficile**

V povezavi z uporabo skoraj vseh antibiotikov, vključno s cefepimom, so poročali o z antibiotiki povezani driski in z antibiotiki povezanim kolitisu, vključno z drisko povezano s *Clostridioides difficile*, kar lahko sega v resnosti od blage driske do smrtnega kolitisa. Zato je pomembno, da se upošteva to diagnozo pri bolnikih, ki razvijejo resno drisko med ali po uporabi cefepima. Potrebno je poznati točno klinično anamnezo, saj so poročali, da se lahko začetek driske, povezane s *C. difficile*, pojavi tudi v dveh mesecih po dajanju protibakterijskih učinkovin. Če se sumi ali potrdi drisko, povezano z antibiotiki, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z antibiotiki, ki proti *C. difficile* ne učinkujejo.

Nenadzorovana rast mikroorganizmov

Kot pri drugih antibiotikih lahko uporaba cefepima vodi do nenadzorovane rasti mikroorganizmov, ki na cefepim niso občutljivi. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba začeti z ustreznimi ukrepi.

Sočasna uporaba potencialno nefrotoksičnih zdravil

V primeru sočasne uporabe potencialno nefrotoksičnih zdravil, kot so aminoglikozidi in diuretiki, je potrebno skrbno spremljati delovanje ledvic.

Starejši

Varnost in učinkovitost cefepima pri starejših bolnikih, ki prejemajo priporočeni odmerek za odrasle, sta bili primerljivi kot pri mlajših bolnikih, razen pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Med več kot 6400 odraslimi, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni s cefepimom, jih je bilo 35 % starih 65 let ali več, 16 % pa jih je bilo starih 75 let ali več. V kliničnih študijah sta bili klinična učinkovitost in varnost, kadar je starejši bolnik prejel priporočeni odmerek za odraslega bolnika, primerljivi klinični učinkovitosti in varnosti pri odraslih bolnikih, ki ne spadajo med starejše, razen če je imel bolnik ledvično odpoved. Blago je bil povečan razpolovni čas izločanja in vrednosti ledvičnega očistka so bile manjše v primerjavi s tistimi pri mlajših posameznikih. Prilagoditve odmerkov so priporočljive, če je ledvično delovanje okvarjeno (glejte poglavje 4.2).

Znano je, da se cefepim izloča pretežno preko ledvic in tveganje za toksične reakcije na to zdravilo je lahko večje pri bolnikih z ledvično insuficienco. Ker je pri starejših bolnikih verjetnejše, da imajo zmanjšano delovanje ledvic, je potrebna previdnost pri izbiri odmerka, delovanje ledvic pa je treba spremljati (glejte poglavji 4.8 in 5.2). Pri starejših bolnikih z odpovedjo ledvic, ki so jim dali običajni odmerek cefepima, so se pojavili hudi neželeni učinki, vključno z reverzibilno encefalopatijo (motnja zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonusom, konvulzijami (vključno z nekonvulzivnim epileptičnim statusom) in/ali odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.8).

Motnje pri seroloških testih

Pri bolnikih, zdravljenih s cefepimom dvakrat dnevno, je bil opisan pozitiven Coombsov test, brez dokaza hemolize.

Cefalosporinski antibiotiki lahko povzročijo lažno-pozitivno reakcijo za glukozo v urinu s testi redukcije bakra (Benedictova ali Fehlingova raztopina ali s tabletami Clinitest), ne pa s testi za glikozurijo na osnovi encimov (glukozna oksidaza). Zato je priporočljivo, da se uporablja glukozne teste na osnovi encimskih reakcij glukozne oksidaze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Pozitiven Coombsov test brez hemolize je bil zaznan pri bolnikih, ki so prejeli cefepim dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.8).

Rezultat določitve glukoze v urinu je lahko lažno pozitiven, zato je predlagana metoda z glukozno oksidazo.

Sočasno zdravljenje z bakteriostatskimi antibiotiki lahko moti delovanje betalaktamskih antibiotikov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni dovolj podatkov o uporabi cefepima v nosečnosti. Študije reproduktivne toksičnosti na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Cefepim prehaja placentno pregrado.

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj se lahko cefepim uporablja samo po skrbni oceni koristi-tveganja, zlasti v prvih 3 mesecih nosečnosti.

Dojenje

Ker cefepim prehaja v materino mleko, se lahko uporablja med dojenjem samo po skrbni oceni koristi-tveganja, pri čemer je treba upoštevati potencialne negativne učinke za dojenčka (vpliv na črevesno floro z možnim razrastom kvasovk in senzibilizacijo na cefalosporinske antibiotike).

Plodnost

Ni podatkov o vplivu cefepimijev dihidroklorid monohidrat na plodnost pri človeku. Študije razmnoževanja na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Vendar pa lahko možni neželeni učinki, kot so moteno stanje zavesti, omotica, zmedeno stanje ali halucinacije, vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavji 4.4, 4.8).

Bolnike je treba opozoriti glede vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih (N = 5598) so bili pogostejši neželeni učinki gastrointestinalni simptomi in preobčutljivostne reakcije. Neželeni učinki so redko zahtevali prekinitve zdravljenja in so bili tipično blage in prehodne narave.

Preglednica 3 navaja neželene učinke, opažene med zdravljenjem s cefepimom, za katere se predvideva, da so povezani z zdravilom. Urejeni so po organskih sistemih, skladno z MedDRA terminologijo. Pogostnost je definirana sledeče: [zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)].

Preglednica:

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali iz kliničnih izkušenj ali iz obdobja po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Pogostnost	Izraz po MedDRA
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	kandidoza ustne sluznice, vaginalna okužba
	Redki	kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	pozitiven Coombsov test
	Pogosti	podaljšan protrombinski čas, podaljšan delni tromboplastinski čas, anemija, eozinofilija
	Občasni	trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija
	Neznana pogostnost	aplastična anemija ^a , hemolitična anemija ^a , agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	Redki	anafilaktična reakcija
	Neznana pogostnost	anafilaktični šok, angioedem
Presnovne in prehranske motnje	Neznana pogostnost	lažno pozitivna glukoza v urinu
Psihiatrične motnje	Neznana pogostnost	zmedeno stanje, halucinacije
Bolezni živčevja	Občasni	glavoboli
	Redki	konvulzije ^c , parestezija, disgevizija, omotica
	Neznana pogostnost	koma, stupor, encefalopatija, stanje spremenjene zavesti, mioklonus
Žilne bolezni	Pogosti	flebitis na mestu infundiranja
	Redki	vazodilatacija
	Neznana pogostnost	hemoragija ^a
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Redki	tinitus
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti	driska

	Občasni	psevdomeembranski kolitis, kolitis, navzea, bruhanje
	Redki	abdominalna bolečina, zaprtje
	Neznana pogostnost	gastrointestinalna motnja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišan bilirubin v krvi
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj
	Občasni	eritem, urtikarija, srbenje
	Redki	edem
	Neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza ^a , Stevens-Johnsonov sindrom ^a , multiformni eritem ^a
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezi	Redki	bolečina v sklepu /artralgija
Bolezni sečil	Občasni	zvišana sečnina v krvi, zvišan kreatinin v krvi
	Neznana pogostnost	odpoved ledvic, toksična nefropatija ^a
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	genitalni pruritus
Splošne spremembe in težave na mestu aplikacije	Pogosti	reakcija na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja
	Občasni	pireksija, vnetje na mestu infundiranja
	Redki	mrzlica
Preiskave	Pogosti	zvišana alkalna fosfataza

^aTi neželeni učinki so bili na splošno pripisani drugim učinkovinam v istem razredu.

Pediatrična populacija

Varnostni profil cefepima pri dojenčkih in otrocih je podoben tistemu, ki je opažen pri odraslih. Najpogostejši poročani neželeni učinek v kliničnih preskušanjih, za katerega se smatra, da je povezan s cefepimom, je bil 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:

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

Simptomi prevelikega odmerjanja

Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo encefalopatijo, mioklonus in konvulzije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja:

V primeru hudega prevelikega odmerjanja, zlasti pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic, se lahko ravni cefepima v serumu zmanjša s hemodializo. Peritonealna dializa ni uporabna. Do nenamernega prevelikega odmerjanja je prišlo pri dajanju velikih odmerkov bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi betalaktamski antibiotiki, oznaka ATC: J01DE01

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja cefepima temelji na zaviranju sinteze bakterijske celične stene (v fazi rasti) zaradi zaviranja beljakovin, ki vežejo penicilin (PBPs - penicillin-binding proteins), npr. transpeptidaze. To povzroči batericidno delovanje.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Učinkovitost je v veliki meri odvisna od časa trajanja obdobja, v katerem ravni zdravila presegajo minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) zadevnega patogena.

Mehanizmi odpornosti

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

Odpornost bakterij na cefepim lahko nastane zaradi enega ali več izmed naslednjih mehanizmov:

- zmanjšana afiniteta beljakovin, ki vežejo penicilin za cefepim,
- tvorba β -laktamaz, ki lahko učinkovito hidrolizirajo cefepim (npr. mnogo β -laktamaz z razširjenim spektrom in kromosomsko posredovanih β -laktamaz),
- nepropustnost zunanje membrane, ki v gram-negativnih organizmih preprečuje dostop cefepima do beljakovin, ki vežejo penicilin,
- iztočne črpalke za učinkovine.

Obstaja delna ali popolna navzkrižna odpornost med cefepimom in drugimi cefalosporini in penicilini.

Mejne vrednosti

Testiranje cefepima se izvaja z uporabo serij standardne razredčitve. Določene so bile naslednje minimalne inhibitorne koncentracije za občutljive in odporne mikrobe:

Preglednica 4: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) mejne vrednosti (verzija 13.1; 2023-06-29)

Patogen	Občutljiv (mg/l)	Odporen (mg/l)
Enterobacterales	1	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Opomba ¹	Opomba ¹
Skupine <i>Streptococcus</i> A, B, C in G	Opomba ²	Opomba ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
Skupina Viridans streptococci	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4
<i>Aeromonas</i> spp.	1	4
Mejne vrednosti neodvisne od vrste	4	8

¹Na občutljivost stafilokokov za cefalosporine se sklepa iz občutljivosti za cefoksitin.

²Na občutljivost skupin streptokokusa A, B, C in G za cefalosporine se sklepa iz občutljivosti za benzilpenicilin.

Prevalenca pridobljene odpornosti: Prevalenca odpornosti pri individualiziranih bakterijskih sevih je lahko različna glede na regijo in čas, zato je priporočljivo pridobiti lokalne informacije o občutljivosti sevov pred začetkom zdravljenja. Lokalne informacije o situaciji glede odpornosti se zahtevajo predvsem zato, da se zadostno zdravi resne okužbe. Če je zaradi lokalne situacije glede odpornosti učinkovitost cefepima vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka. Zlasti pri resnih okužbah ali kjer zdravljenje odpove, je treba izvesti mikrobiološko diagnozo z dokazom patogena in njegove občutljivosti na cefepim.

Običajno občutljive vrste

Gram-pozitivni aerobi:

Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)

Streptococcus pneumoniae (vključno s sevi, odpornimi na penicilin)^o

Streptococcus pyogenes^o

Gram-negativni aerobi:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis^o

Morganella morganii

Proteus mirabilis[%]

Proteus vulgaris^o

Serratia liquefaciens^o

Serratia marcescens

Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost povzroči težavo med uporabo

Staphylococcus aureus^s

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter baumannii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Pseudomonas aeruginosa

Naravno odporne vrste

Gram-pozitivni aerobi:

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (odporen na meticilin)

Gram-negativni aerobi:

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Clostridioides difficile

Drugi mikroorganizmi

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

°V času objave te preglednice ni na razpolago novejših podatkov. Občutljivost je povzeta po primarni literaturi, standardnih delih in terapevtskih priporočilih.

*Stopnja odpornosti je večja od 50 % v vsaj eni regiji.

%Sevi, ki proizvajajo betalaktamaze z razširjenim spektrom (ESBL - extended-spectrum beta-lactamase) so vedno odporni.

§V ambulantnem okolju je stopnja odpornosti <10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti cefepima so linearne v območju od 250 mg do 2 g i.v. in od 500 mg do 2 g i.m.; ne razlikujejo se v odvisnosti od trajanja zdravljenja.

Absorpcija

Po intramuskularni uporabi se zdravilo Cefepim popolnoma absorbira.

Porazdelitev

Cefepim se dobro porazdeli v telesnih tekočinah in tkivih. V območju od 250 mg do 2 g se relativna porazdelitev cefepima v tkivih ne spreminja glede na uporabljeni odmerek. Srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 18 l. Ni dokazov o akumulaciji pri zdravih osebah, ki so prejemale odmerke do 2 g i.v. v 8-urnih intervalih v 9-dnevnem časovnem obdobju. Vezava cefepima na beljakovine v serumu je < 19 % in ni odvisna od koncentracije v serumu. Srednji razpolovni čas izločanja je približno 2 uri.

Biotransformacija

Cefepim se ne presnavlja v večjem obsegu. Glavni presnovek v urinu je N-metilpirolidin, ki se hitro pretvori v N-oksid; to predstavlja v grobem samo 6,8 % odmerka.

Izločanje

Srednji skupni telesni očistek je 120 ml/min. Srednji ledvični očistek cefepima je 110 ml/min; to kaže, da se cefepim izloča skoraj izključno preko ledvičnih mehanizmov, večinoma z glomerulno filtracijo. Približno 85 % danega odmerka se izloči nespremenjenega; v urinu so bile izmerjene visoke koncentracije nespremenjenega cefepima. Po i.v. uporabi 500 mg cefepima se cefepima ni več zaznalo v plazmi po 12-ih urah in v urinu po 16-ih urah.

Starejši:

O porazdelitvi cefepima so poročali pri starejših moških in ženskih bolnicah (> 65 let). Varnost in učinkovitost pri starejših bolnikih sta primerljivi kot pri odraslih, medtem ko so pri starejših bolnikih opazili rahlo podaljšan razpolovni čas izločanja in manjše vrednosti ledvičnega očistka. Prilagoditev odmerka je potrebna, kadar je sočasno okvarjeno ledvično delovanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrični bolniki:

Farmakokinetiko pri enkratnem in večkratnih odmerkih cefepima so ocenili pri bolnikih med 2 mesecema in 16 leti starosti, ki so prejeli odmerke 50 mg/kg preko i.v. infuzije; večkratni odmerki so bili dani vsakih 8 ali 12 ur v obdobju vsaj 48 ur.

Srednje koncentracije cefepima v plazmi po prvem odmerku so bile podobne tem v stanju dinamičnega ravnovesja, pri dajanju dodatnih odmerkov pa so opazili rahlo akumulacijo.

Vrednosti drugih farmakokinetičnih parametrov pri dojenčkih in otrocih, določene tako po prvem odmerku, kot tudi v stanju dinamičnega ravnovesja, se niso razlikovale, ne glede na razpored odmerjanja (vsakih 12 ur ali vsakih 8 ur). Ni bilo razlik v farmakokinetičnih vrednostih, niti med bolniki različnih starosti, niti med spoloma.

Po dajanju enkratnega i.v. odmerka je bil povprečni skupni telesni očistek 3,3 ml/min/kg, volumen porazdelitve pa 0,3 l/kg. Skupni povprečni razpolovni čas izločanja je bil 1,7 ure. Delež cefepima, ki so ga zaznali nespremenjenega v urinu, je bil 60,4 % danega odmerka in glavna pot izločanja s povprečno vrednostjo 2,0 ml/min/kg je potekala preko ledvic.

Okvarjeno delovanje ledvic:

Študije pri osebah z različnimi stopnjami ledvične insuficience so pokazale pomembno podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Obstaja linearno razmerje med individualnim telesnim očistkom in očistkom kreatinina pri osebah z okvaro ledvic.

Povprečni razpolovni čas izločanja pri dializnih bolnikih je 13 ur (hemodializa) in 19 ur za kontinuirano ambulantno peritonealno dializo.

Okvarjeno delovanje jeter

Pri enkratnem odmerku 1 g je kinetika cefepima pri bolnikih s cistično fibrozo in okvarjenim delovanjem jeter nespremenjena. Zato odmerka ni treba prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Čeprav dolgotrajnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala niso izvedli, je testiranje in vivo in in vitro pokazalo, da cefepim ni genotoksičen. Pri podganah niso zaznali vpliva na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine zdravila Cefepim PharmSol se **ne sme** mešati z naslednjimi antibiotiki: metronidazol, vankomicin, gentamicin, tobramicin sulfat in netilmicin sulfat zaradi možnih fizikalnih ali kemijskih inkompatibilnosti. Če je indicirano sočasno zdravljenje, je treba te učinkovine dati ločeno.

Vsa parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev.

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Razpolovni čas pripravljene raztopine

Kemijska in fizikalna stabilnost po pripravi je bila dokazano 6 ur pri 25 ± 2 °C in 48 ur pri 5 ± 3 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme preseči 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če sta rekonstitucija/redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

1 viala tipa III z 20 ml vsebuje 1 g cefepima (v obliki diklorida monohidrata).

Velikosti pakiranja:

1 viala, pakirana v škatlo

5 vial, pakiranih v kaseto, 1 kaseta je pakirana v škatlo

5 vial, pakiranih v kaseto, 10 kaset je pakiranih v škatlo

50 vial, pakiranih v škatlo

5 vial, pakiranih v kaseto, 12 kaset je pakiranih v škatlo
60 vial, pakiranih v škatlo
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za intravensko uporabo

Za pripravo raztopine cefepima za intravensko uporabo je treba uporabiti naslednje vehikle:

- sterilna voda za injekcije;
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injekcije;
- 100 mg/ml (10 %) raztopina glukoze za injekcije;
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida;
- raztopina Ringerjevega laktata;
- raztopina Ringerjevega laktata s 5 % glukozo;
- 1/6 M raztopina natrijevega laktata;
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida.

Volumen topila, ki ga je treba dodati v vsako vialo in končne koncentracije cefepima so podane v spodnji preglednici:

Količina cefepima v eni viali	Volumen dodanega topila (ml)	Približen končni razpoložljiv volumen (ml)	Približna koncentracija po rekonstituciji (mg/ml)
1,0 g	10,0	11,4	90

Navedene raztopine so lahko dajejo takoj v obliki počasne i.v. injekcije (3 – 5 minut) preko injekcijske brizge ali infuzijske cevke. Lahko se tudi dodajo eni od zgoraj navedenih infuzijskih raztopin in dajejo v obliki kratkotrajne i.v. infuzije v trajanju približno 30 minut.

Cefepime PharmSol se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen z zgoraj omenjenimi.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmSol Europe Limited
The Victoria Centre Unit 2,
Lower Ground Floor,
Valletta Road, Mosta MST 9012,
MALTA

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

H/24/03103/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 6. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 5. 2025