POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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 (1,19 g).
Ena viala vsebuje 2 g cefepima v obliki cefepimijevega diklorida monohidrata (2,38 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

bel do svetlo rumen prašek

pH rekonstituirane raztopine je od 4,0 do 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cefepim Accord je indicirano za zdravljenje spodaj naštetih hudih okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na cefepim (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 intraabdominalne okužbe
- peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD

Pri odraslih:
- akutne okužbe žolčnih poti

Pri otrocih, starih od 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, povezano s katero od navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Cefepim se lahko uporablja pri empiričnem zdravljenju odraslih, mladostnikov in otrok starih od 2 mesecev do 12 let s febrilno nevtropenijo, za katero se sumi, da je posledica bakterijske okužbe. Pri bolnikih z visokim tveganjem za hude okužbe (npr. bolniki z nedavno presaditvijo kostnega mozga, hipotenzijo ob predstavitvi, prisotno hematološko maligno boleznijo ali hudo ali dolgotrajno nevtropenijo) je protimikrobna monoterapija lahko neprimerna. Ni zadostnih

podatkov, ki bi potrjevali učinkovitost monoterapije s cefepimom pri takih bolnikih. Priporočljivo je kombinirano zdravljenje z aminoglikozidnim ali glikopeptidnim antibiotikom, ob upoštevanju pacientovega individualnega profila tveganja.
Kadar je možno, da bakterije-povzročiteljice niso v spektru delovanja cefepima, je treba cefepim uporabiti skupaj z drugimi protibakterijskimi zdravili.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo protimikrobnih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic

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

Enkratni odmerki in interval odmerjanja	
Hude okužbe: • bakteriemija • pljučnica • zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom) • akutne okužbe žolčnih poti	*Zelo hude okužbe:* • zapletene intraabdominalne okužbe • empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
2 g vsakih 12 ur	2 g vsakih 8 ur

Dojenčki in otroci (stari od 1 meseca do 12 let in/ali s telesno maso ≤ 40 kg in z normalnim delovanjem ledvic)

Enkratni odmerki (mg/kg telesne mase), interval odmerjanja in trajanje zdravljenja		
	Hude okužbe: • pljučnica • zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)	*Zelo hude okužbe:* • bakteriemija • bakterijski meningitis • empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
Otroci, starejši od 2 mesecev, s telesno maso ≤ 40 kg:	50 mg/kg vsakih 12 ur *Hujše okužbe:* 50 mg/kg vsakih 8 ur 10 dni	50 mg/kg vsakih 8 ur 7-10 dni
Dojenčki od 1 do manj kot 2 meseca starosti:	30 mg/kg vsakih 12 ur *Hujše okužbe*: 30 mg/kg vsakih 8 ur 10 dni	30 mg/kg vsakih 8 ur 7-10 dni

Klinični podatki za dojenčke, mlajše od 2 mesecev, so omejeni. Priporočila za odmerjanje 30 mg/kg vsakih 12 ali 8 ur izhajajo iz farmakokinetičnih podatkov otrok, starejših od 2 mesecev, in se štejejo za primerna za dojenčke stare od 1 do manj kot 2 mesecev.

Za otroke, s telesno maso > 40 kg, veljajo priporočila za odmerjanje za odrasle.
Za bolnike, starejše od 12 let s telesno maso < 40 kg, veljajo priporočila za odmerjanje za mlajše bolnike s telesno maso < 40 kg.
Največjega priporočenega dnevnega odmerka 2 g na 8 ur, kot za odrasle, se ne sme preseči.

Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek cefepima prilagoditi, da se nadomesti počasnejša hitrost izločanja skozi ledvice.

Odrasli in mladostniki (> 12 let in telesna masa več kot 40 kg)
Za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro je priporočljiv začetni odmerek 2,0 g cefepima.

Naslednja preglednica prikazuje nadaljnji vzdrževalni odmerek:

Kreatininski očistek [ml/min]	**Priporočeni vzdrževalni odmerek:** Enkratni odmerek in interval uporabe	
	Hude okužbe: • bakteriemija • plučnica • zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom) • akutne okužbe žolčnih poti	*Zelo hude okužbe:* • zapletene intraabdominalne okužbe • empirično zdravljenje bolnikov s fibrilno 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, 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.
Farmakokinetično modeliranje kaže, da je pri teh bolnikih potrebno zmanjšanje odmerka. Priporočeno je naslednje odmerjanje:
Polnilni odmerek 1 g prvi dan zdravljenja s cefepimom, nato 500 mg na dan, razen za bolnike s febrilno nevtropenijo, pri katerih je priporočeni odmerek 1 g na dan.

Na dni ko poteka dializa je treba cefepim dajati po končani dializi. Če je mogoče, naj se cefepim daje vsak dan ob istem času.

Pri bolnikih na stalni ambulantni peritonealni dializi (CAPD) se priporoča naslednji odmerek:
- 1 g cefepima vsakih 48 ur v primeru hudih okužb (bakteriemija, pljučnica, zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom), akutne okužbe žolčnih poti)
- 2 g cefepima vsakih 48 ur v primeru zelo hudih okužb (trebušne okužbe, peritonitis, empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo)

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

Odmerek 50 mg/kg za bolnike med 2 mesecema in 12 leti (glejte poglavje 5.2) in odmerek 30 mg/kg za dojenčke, stare od 1 do 2 mesecev, je primerljiv z odmerkom 2 g pri odraslih, vključno z enakim podaljšanjem intervala odmerjanja, kot je prikazano v spodnji tabeli.

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

Enkratni odmerki (mg/kg telesne mase) in interval odmerjanja		
Kreatininski očistek [ml/min]	*Hude okužbe:*	*Zelo hude okužbe:*

	• pljučnica • zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)	• bakteriemija • bakterijski meningitis • empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
> 50 (običajni odmerek, prilagoditev ni potrebna)	50 mg/kg vsakih 12 ur	50 mg/kg vsakih 8 ur
30-50	50 mg/kg vsakih 24 ur	50 mg/kg vsakih 12 ur
11-29	25 mg/kg vsakih 24 ur	50 mg/kg vsakih 24 ur
≤ 10	12,5 mg/kg vsakih 24 ur	25 mg/kg vsakih 24 ur

Dojenčki starosti od 1 do manj kot 2 meseca

Enkratni odmerki (mg/kg telesne mase) in interval odmerjanja		
Kreatininski očistek [ml/min]	*Hude okužbe:* • pljučnica • zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)	*Zelo hude okužbe:* • bakteriemija • bakterijski meningitis • empirično zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo
> 50 (običajni odmerek, prilagoditev ni potrebna)	30 mg/kg vsakih 12 ur	30 mg/kg vsakih 8 ur
30-50	30 mg/kg vsakih 24 ur	30 mg/kg vsakih 12 ur
11-29	15 mg/kg vsakih 24 ur	30 mg/kg vsakih 24 ur
≤ 10	7,5 mg/kg vsakih 24 ur	15 mg/kg vsakih 24 ur

Okvarjeno delovanje jeter
Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter odmerjanja ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki
Ker je tveganje zmanjšanega delovanja ledvic pri starejših bolnikih večje, je treba odmerjanje določiti previdno in kontrolirati je treba delovanje ledvic. Če je delovanje ledvic zmanjšano, je priporočljivo prilagoditi odmerjanje (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja
Običajno zdravljenje traja od 7 do 10 dni. Na splošno je treba cefepim dajati najmanj 7 dni in ne dlje kot 14 dni na zdravljenje. Pri empiričnem zdravljenju febrilne nevtropenije je običajno zdravljenje 7 dni ali dokler nevtropenija ne izzveni.

Način uporabe

Cefepim Accord 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Zdravilo Cefepim Accord je mogoče dati z globoko intramuskularno injekcijo (i.m.), z neposrednim intravenskim injiciranjem, ki traja 3 do 5 minut ali se ga injicira v cevko infuzijskega kompleta, medtem ko bolnik dobiva združljivo intravensko tekočino, ali ga dati v 30-minutni intravenski infuziji.
Če se lidokain uporablja kot vehikel, se nastale raztopine nikoli ne sme dati intravensko (glejte poglavje 4.3). Upoštevati je treba podatke v Povzetku glavnih značilnosti lidokaina.

Cefepim Accord 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Zdravilo Cefepim Accord se lahko daje z neposrednim intravenskim injiciranjem, ki traja od 3 do 5 minut ali pa se ga injicira v cevko infuzijskega kompleta, medtem ko bolnik dobiva združljivo intravensko tekočino ali ga dati v 30-minutni intravenski infuziji.
Enkratnega odmerka 2 g cefepima se ne sme dajati intramuskularno (i.m.).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

- cefepim,
- katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- kateri koli drug cefalosporin ali
- kateri koli drug betalaktamski antibiotik (npr. penicilini, monobaktami in karbapenemi).

Zaradi vsebnosti L-arginina je to zdravilo kontraindicirano tudi pri bolnikih s preobčutljivostjo na L-arginin in acidozo. Zato je v primeru hiperkaliemije priporočljiva previdnost.

Cefepim Accord 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Kontraindikacije na lidokain je treba pred intramuskularno injekcijo cefepima izključiti, če se raztopina lidokaina uporablja kot vehikel (glejte poglavje 4.4). Glejte informacije v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za lidokain, zlasti kontraindikacije. Raztopin cefepima, ki vsebujejo lidokain, se nikoli ne sme dajati intravensko.

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, betalaktam ali druga zdravila.

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

Pri hudih preobčutljivostnih reakcijah bo morda potrebna uporaba adrenalina ali uvedba drugih ustreznih zdravljenj.

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 prejemali 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.

Priporočljivo je spremljanje delovanje ledvic, če se med zdravljenjem s cefepimom dajejo druga potencialno nefrotoksična zdravila (npr. aminoglikozidi in močni diuretiki).

Driska, povezana z bakterijo Clostridioides difficile

Pri zdravljenju s skoraj vsemi antibiotiki, vključno s cefepimom, so poročali o pojavu driske, povezane z bakterijo *Clostridioides 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 *C. difficile* povezane driske. Potrebna je skrbna anamneza, saj so poročali, da se je z bakterijo *C. difficile* povezana driska pojavila tudi več kot dva meseca po zdravljenju z antibiotiki. V primeru suma ali potrditve s *C. difficile* povezane driske je treba trenutno zdravljenje z antibiotikom, ki ni indiciran za bakterijo *C. 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 uporaba cefepima povzroči razrast neobčutljivih mikroorganizmov. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

Starejši
Od več kot 6400 odraslih, zdravljenih s cefepimom v kliničnih študijah, je bilo 35 % starih 65 let ali več in 16 % 75 let ali več. Pri geriatričnih bolnikih v kliničnih študijah, v katerih so geriatrični bolniki prejemali običajni priporočeni odmerek za odrasle, sta bili klinična učinkovitost in varnost primerljivi klinični učinkovitosti in varnosti pri negeriatričnih odraslih bolnikih, razen pri bolnikih z ledvično insuficienco. Eliminacijski razpolovni čas je bil zmerno podaljšan, ledvični očistek pa počasnejši kot pri mlajših osebah. V primeru okvarjenega delovanja ledvic je odmerek priporočljivo prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
Znano je, da se cefepim znatno izloča skozi ledvice, zato 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 prejemali 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.

Cefepim Accord 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Uporaba lidokaina
Če se kot topilo uporablja raztopina lidokaina, se raztopina cefepima sme uporabljati samo za intramuskularno injiciranje. Pred uporabo je treba upoštevati kontraindikacije za lidokain, opozorila in druge pomembne informacije, navedene v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za lidokain (glejte poglavje 4.3).
Raztopine lidokaina se ne sme nikoli dajati intravensko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Cefalosporini lahko povečajo delovanje antitrombotikov (kumarinskih antikoagulantov).

Sočasno zdravljenje z bakteriostatičnimi 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
O uporabi cefepima med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Cefepim prehaja skozi placentno pregrado.
Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj je treba zdravilo Cefepim Accord uporabljati le po natančni oceni koristi in tveganja, zlasti v prvih 3 mesecih nosečnosti.

Dojenje
Ker cefepim prehaja v materino mleko, je treba zdravilo Cefepim Accord uporabljati med dojenjem le po strogi oceni koristi in tveganja, pri čemer je treba upoštevati morebitne negativne učinke na dojenčka (učinki na črevesno floro z morebitno populacijo kvasovk in preobčutljivost na cefalosporinski antibiotik).

Plodnost
Podatkov o učinku cefepima na plodnost pri ljudeh ni. Reproduktivne študije 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. Možni neželeni učinki, kot so spremenjeno stanje zavesti, omotica, zmedenost ali halucinacije, lahko spremenijo sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

Bolnike je treba opozoriti pred vožnjo in upravljanjem strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih (N = 5598) so bili najpogostejši neželeni učinki gastrointestinalni simptomi in preobčutljivostne reakcije.

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 (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1000 do >1/100), redki (≥1/10 000 do >1/1000), zelo redki (<1/10 000) in neznana pogostnost (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	podaljšanje protrombinskega časa, podaljšanje parcialnega tromboplastinskega časa, anemija, eozinofilija
	občasni	trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija
	neznana	aplastična anemija*, hemolitična anemija*, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktična reakcija, angioedem
	neznana	anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje	neznana	lažno pozitiven izvid glukoze v urinu
Psihiatrične motnje	neznana	zmedenost, halucinacije
Bolezni živčevja	občasni	glavobol
	redki	konvulzije, parestezija, disgevzija, omotica
	neznana	koma, stupor, encefalopatija, spremenjeno stanje zavesti, mioklonus
Žilne bolezni	pogosti	flebitis na mestu infundiranja
	redki	vazodilatacija
	neznana	krvavitev*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki	tinitus
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	dispneja
Bolezni prebavil	pogosti	driska
	občasni	psevdomembranski kolitis, kolitis, navzea, bruhanje
	redki	bolečine v trebuhu, zaprtost
	neznana	prebavne motnje
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

	neznana	toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, multiformni eritem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	bolečine v sklepih
Bolezni sečil	občasni	zvišana vrednost sečnine v krvi, zvišana vrednost kreatinina v krvi
	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
	občasni	povišana telesna temperatura, vnetje na mestu infundiranja
	redki	mrzlica
Preiskave	pogosti	zvišana vrednost alkalne fosfataze

** Neželeni učinki, za katere je splošno znano, da jih je mogoče pripisati drugim učinkovinam v tem razredu.*

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
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 primerih hudega prevelikega odmerjanja, še posebej pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, lahko hemodializa pomaga odstraniti cefepim iz telesa (peritonealna dializa je neučinkovita).

Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic, ki so prejeli velike odmerke, je prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Simptomi prevelikega odmerjanja so encefalopatija (motnja zavesti z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonus, epilepitični napadi in živčno-mišična razdražljivost.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini četrte generacije;
oznaka ATC: J01DE01

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja cefepima temelji na zaviranju sinteze bakterijske celične stene (v fazi rasti) zaradi zaviranja penicilin vezavnih beljakovin (PBP), npr. transpeptidaze. Posledica tega je baktericidno delovanje.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (FK/FD)

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

Mehanizem odpornosti

Cefepim ima majhno afiniteto za kromosomsko kodirane betalaktamaze in je zelo odporen na hidrolizo večine betalaktamaz.
Odpornost bakterij proti cefepimu je lahko posledica enega ali več od naslednjih mehanizmov:

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

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

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti
Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za cefepim je določil odbor EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Občutljivost
Prevalenca pridobljene odpornosti se za izbrane vrste lahko razlikuje glede na regijo in čas, 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.

Pogosto občutljive vrste
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)
Streptococcus pneumoniae (vključno s sevi, odpornimi na penicilin) º
Streptococcus pyogenes º
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes
Haemophilus influenzae [o]
Moraxella catarrhalis [o]
Morganella morganii
Proteus mirabilis[%]
Proteus vulgaris [o]
Serratia liguefaciens [o]
Serratia marcescens
Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus [3]
Staphylococcus epidermidis [+]
Staphylococcus haemolyticus [+]
Staphylococcus hominis [+]
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
Acinetobacter baumannii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli [%]
Klebsiella oxytoca [%]
Klebsiella pneumoniae [%]
Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporne vrste
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (odporen proti meticilinu)
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobni mikroorganizmi
Bacteroides fragilis
Clostridioides difficile
Drugi mikroorganizmi
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella spp.
Mycoplasma spp.

[°] V času objave te preglednice ni bilo na voljo trenutnih podatkov. Občutljivost je predpostavljena v primarni literaturi, standardnih delih in terapevtskih priporočilih.
[+] Delež odpornosti je v vsaj eni regiji večji od 50 %.
[%] Sevi, ki tvorijo betalaktamazo širokega spektra (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*), so vedno odporni.
[3] V ambulantnem okolju je delež odpornosti < 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija:

Najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) cefepima po intravenskem dajanju 2 g v 30 minutah zdravim prostovoljcem so bile 126 - 193 µg/ml.

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 dani odmerek. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 18 l. Ni dokazov, da bi se pri zdravih osebah kopičili odmerki do 2 g i.v. v 8-urnih presledkih v 9-dnevnem obdobju. Vezava cefepima na serumske beljakovine je < 19 % in ni odvisna od koncentracije v serumu. Povprečni razpolovni čas izločanja je približno 2 uri.

Biotransformacija

Cefepim se presnavlja v manjši meri. Primarni metabolit v urinu je N-metilpirolidin oksid, terciarni amin, ki predstavlja le okoli 7 % odmerka.

Izločanje

Povprečni skupni telesni očistek je 120 ml/min. Povprečni ledvični očistek cefepima je 110 ml/min; to kaže, da se cefepim skoraj izključno izloča preko ledvičnih mehanizmov, predvsem z glomerularno filtracijo. Izločanje nespremenjenega cefepima v urinu je približno 85 % odmerka, kar povzroči visoke koncentracije cefepima v urinu. Po i.v. dajanju 500 mg cefepima ta po 12 urah ni bil več zaznaven v plazmi in po 16 urah v urinu.

Okvarjeno delovanje ledvic: pri bolnikih z ledvično okvaro z različnimi stopnjami intenzivnosti pride do pomembnega podaljšanja razpolovnega časa izločanja. Pri osebah z ledvično okvaro obstaja linearna povezava med individualno skupno stopnjo izločanja in očistkom kreatinina (glejte poglavje 4.2).
Povprečni razpolovni čas izločanja pri bolnikih na dializi je 13 ur (hemodializa) in 19 ur pri neprekinjeni ambulantni peritonealni dializi.

Starejši bolniki
Porazdelitev cefepima so testirali pri starejših bolnikih in bolnicah (> 65 let). Varnost in učinkovitost pri starejših bolnikih sta primerljivi z odraslimi, medtem ko so pri starejših bolnikih opazili rahlo podaljšanje razpolovnega časa izločanja in nižje vrednosti ledvičnega očistka. Pri sočasni okvari ledvične funkcije je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe »Odrasli z okvarjenim delovanjem ledvic« in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi »Starejši«).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko glede na enkratne in večkratne odmerke cefepima so ovrednotili pri bolnikih, starih od 2 mesecev do 16 let, ki so prejeli odmerke 50 mg/kg, aplicirane z intravenskim infundiranjem. Večkratni odmerki so bili dani vsakih 8 ali 12 ur v obdobju najmanj 48 ur.
Povprečne plazemske koncentracije cefepima po prvem odmerku so bile podobne tistim v stanju dinamičnega ravnovesja, pri dajanju dodatnih odmerkov pa so opazili rahlo kopičenje.
Vrednosti drugih farmakokinetičnih parametrov pri dojenčkih in otrocih, določene tako po prvem odmerku kot v stanju dinamičnega ravnovesja, se ne razlikujejo ne glede na shemo odmerjanja (vsakih 12 ur ali vsakih 8 ur). V farmakokinetičnih vrednostih ni bilo razlik niti med bolniki različnih starosti niti med moškimi in ženskami.
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, izločenega v urinu v nespremenjeni obliki, je bil 60,4 % uporabljenega odmerka, ledvični očistek pa je bil glavna pot izločanja s povprečno vrednostjo 2,0 ml/min/kg.

Okvarjeno delovanje ledvic

Študije pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare so pokazale pomembno podaljšanje razpolovne dobe izločanja cefepima. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic obstaja linearna povezava med individualnim telesnim očistkom in očistkom kreatinina.
Povprečni razpolovni čas izločanja pri bolnikih na dializi je 13 ur (hemodializa) in 19 ur pri kontinuirani ambulantni peritonealni dializi.

Okvarjeno delovanje jeter
Kinetika cefepima pri bolnikih s cistično fibrozo in okvaro jeter, ki so prejeli enkratni odmerek 1 g, ni bila spremenjena. Zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolgoročne študije za oceno kancerogenega potenciala na živalih niso bile izvedene. V testih genotoksičnosti *in vivo* in *in vitro* cefepim ni bil genotoksičen. 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

Po rekonstituciji:
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za:

- Cefepim 1 g, rekonstituiran z 1 % lidokainom, lahko uporabljate do 12 ur, če ga shranjujete pri temperaturi 2-5 °C.
- Cefepim 1 g, rekonstituiran z vodo za injekcije in 0,9 % raztopino natrijevega klorida, lahko uporabite do 24 ur, če ga shranjujete pri temperaturi 2-8 °C.
- Cefepim 2 g, rekonstituiran z vodo za injekcije in 0,9 % raztopino natrijevega klorida, lahko uporabljate do 12 ur, če ga shranjujete pri temperaturi 2-8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Po redčenju:
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za:

- Cefepim 1 g, razredčen z vodo za injekcije z 10 % dekstrozo, lahko uporabljate do 12 ur, če ga shranjujete pri temperaturi 25 °C.

Vse druge razredčene raztopine za infundiranje ali raztopine za intramuskularno dajanje je treba uporabiti takoj.

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 prozornih steklenih vialah (tipa III) za enkratni odmerek, zaprtih z zamaškom iz klorbutilne gume 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 rokovanje z zdravilom

Po rekonstituciji je raztopina bistra, brezbarvna do jantarna in brez delcev.

Intramuskularna uporaba
Pri pripravi raztopine za injiciranje za intramuskularno (i.m.) uporabo kot topilo uporabite 3 ml vode za injekcije ali 5 mg/ml (0,5 %) oziroma 10 mg/ml (1 %) raztopino lidokainijevega klorida.

Uporaba lidokaina
Če se kot topilo uporablja raztopina lidokaina, je treba raztopino cefepima uporabljati le za intramuskularno injiciranje. Pred uporabo je treba upoštevati kontraindikacije za lidokain, opozorila in druge pomembne informacije, ki so podrobno opisane v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lidokain.
Raztopine lidokaina se nikoli ne sme dajati intravensko.
I.M. injekcija lidokaina kot topila je indicirana za otroke, starejše od 30 mesecev.

Zdravila Cefepim Accord 2 g se ne sme uporabljati za intramuskularno uporabo.

Intravenska uporaba

Zdravilo Cefepim Accord 1 g je treba rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije ali 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida. Nastalo raztopino je treba injicirati neposredno v veno (3 do 5 minut) ali v kanilo infuzijskega sistema, medtem ko bolnik prejema intravensko kompatibilno tekočino.

Zdravilo Cefepim Accord 2 g je treba rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije ali 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida. Nastalo raztopino je treba injicirati neposredno v veno (3 do 5 minut) ali v kanilo infuzijskega sistema, medtem ko bolnik prejema intravensko kompatibilno tekočino.

Spodnja preglednica vsebuje navodila za rekonstitucijo:

Odmerjanje in pot uporabe	Dodano topilo [ml]	Približen končni volumen [ml]	Približna koncentracija v mg/ml

1g i.m.	3,0	4,2	240
1g i.v.	10,0	11,2	90
2g i.v.	10,0	12,5	160

Intravensko infundiranje

Zdravilo Cefepim Accord 1 g po rekonstituciji lahko dajemo po cevki infuzijskega sistema ali neposredno v infuzijsko tekočino. Raztopino je treba dajati v obdobju približno 30 minut.

Zdravilo Cefepim Accord 2 g po rekonstituciji lahko dajemo po cevki infuzijskega sistema ali neposredno v infuzijsko tekočino. Raztopino je treba dajati v obdobju približno 30 minut.

Zdravilo Cefepim Accord je kompatibilno z naslednjimi raztopinami: 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida (skupaj s 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze ali brez)), 50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze, raztopina Ringerjevega laktata (skupaj s 50 mg/ml (5 %) 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. Uporabiti je treba samo raztopino brez delcev.

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

Datum prve odobritve: 25. 1. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 7. 2024