

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cefepim Accord 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Cefepim Accord 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g cefepima u obliku cefepimdiklorid hidrata (1,19 g).
Jedna bočica sadrži 2 g cefepima u obliku cefepimdiklorid hidrata (2,38 g).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju ili infuziju.

Bijeli do blijedožuti prašak.

pH rekonstituiranih otopina je 4,0 – 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cefepim Accord indiciran je za liječenje teških infekcija navedenih u nastavku, izazvanih patogenima osjetljivim na cefepim (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U odraslih i djece starije od 12 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg:

- Pneumonija
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Komplikirane intraabdominalne infekcije
- Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi

U odraslih:

- Akutne infekcije žučnih puteva

U djece u dobi od 2 mjeseca do 12 godina i tjelesne težine ≤ 40 kg:

- Pneumonija
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Bakterijski meningitis (vidjeti dio 4.4)

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana s, ili se sumnja da je povezana s, bilo kojom od iznad navedenih infekcija.

Cefepim se može koristiti za empirijsko liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 mjeseca do 12 godina s febrilnom neutropenijom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije. U bolesnika s visokim rizikom od teške infekcije (npr. bolesnika nakon nedavne

transplantacije koštane srži, s niskim krvnim tlakom u vrijeme dolaska, s podležećom hematološkom malignom bolešću ili teškom ili dugotrajnom neutropenijom) antimikrobna monoterapija može biti neprimjerena. Nedostaju podaci o djelotvornosti monoterapije cefepimom u takvih bolesnika. Po potrebi se preporučuje kombinirana terapija s antibiotikom iz skupine aminoglikozida ili glikopeptida, ovisno o pojedinačnom profilu rizika bolesnika.

Cefepim se može primijeniti istodobno s drugim antibioticima u svakom slučaju kada potencijalni bakterijski uzročnici ne spadaju u spektar djelotvornosti cefepima.

U obzir se moraju uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje i način primjene ovise o prirodi i težini infekcije, osjetljivosti patogena, funkciji bubrega i općem stanju bolesnika.

Doziranje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega:

Odrasli i adolescenti tjelesne težine veće od 40 kg (približno stariji od 12 godina):

Pojedinačne doze i intervali doziranja	
<i>Teške infekcije:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bakterijemija • Pneumonija • Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis) • Akutne infekcije žučnih puteva 	<i>Vrlo teške infekcije:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Komplikirane intraabdominalne infekcije • Empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom
2,0 g svakih 12 sati	2,0 g svakih 8 sati

Dojenčad i djeca (u dobi od 1 mjesec do 12 godina i/ili tjelesne težine ≤ 40 kg, s normalnom funkcijom bubrega):

Pojedinačne doze (mg/kg tjelesne težine), intervali doziranja i trajanje liječenja		
	<i>Teške infekcije:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonija • Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis) 	<i>Vrlo teške infekcije:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bakterijemija • Bakterijski meningitis • Empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom
<i>Djeca starija od 2 mjeseca, tjelesne težine ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg svakih 12 sati <i>Teže infekcije:</i> 50 mg/kg svakih 8 sati tijekom 10 dana	50 mg/kg svakih 8 sati tijekom 7 – 10 dana
Novorođenčad u dobi od 1 do manje od 2 mjeseca	30 mg/kg svakih 12 sati <i>Teže infekcije:</i> 30 mg/kg svakih 8 sati tijekom 10 dana	30 mg/kg svakih 8 sati tijekom 7 – 10 dana

Iskustvo s dojenčadi mlađom od 2 mjeseca je ograničeno. Preporuke za doziranje od 30 mg/kg svakih 12 ili 8 sati donesene su na temelju farmakokinetičkih podataka za djecu stariju od 2 mjeseca, te se smatraju prikladnima za novorođenčad u dobi od 1 do manje od 2 mjeseca.

U djece s tjelesnom težinom > 40 kg vrijedi preporuka doziranja za odrasle.
 U bolesnika starijih od 12 godina s tjelesnom težinom < 40 kg vrijede preporuke o doziranju za mlađe bolesnike s tjelesnom težinom < 40 kg.
 Ne smije se premašiti maksimalna dozu od 2,0 g svakih 8 sati, kao i za odrasle.

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, dozu cefepima se mora prilagoditi radi kompenzacije sporije bubrežne eliminacije.

Odrasli i adolescenti (>12 godina i tjelesne težine veće od 40 kg):

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se početna doza od 2,0 g cefepima.

Sljedeća tablica prikazuje doze nakon toga (doze održavanja):

Klirens kreatinina [ml/min]	Preporučena doza održavanja: Pojedinačne doze i interval doziranja	
	<i>Teške infekcije:</i>	<i>Vrlo teške infekcije:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterijemija • Pneumonija • Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis) • Akutne infekcije žučnih puteva 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikirane intraabdominalne infekcije • Empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom
> 50 (uobičajena doza, nije potrebna prilagodba)	2 g svakih 12 h	2 g svakih 8 h
30-50	2 g svakih 24 h	2 g svakih 12 h
11-29	1 g svakih 24 h	2 g svakih 24 h
≤ 10	0,5 g svakih 24 h	1 g svakih 24 h

Bolesnici na dijalizi:

U bolesnika na hemodijalizi, približno 68% ukupne količine cefepima prisutne u organizmu na početku dijalize bit će eliminirano tijekom dijalize koja traje tri sata. Farmakokinetički model pokazuje da je u bolesnika na hemodijalizi potrebno smanjiti dozu. Preporučuje se sljedeće doziranje:

Udarna doza od 1 g cefepima prvi dan liječenja, a sljedeće dane po 500 mg cefepima na dan, osim febrilne neutropenije, za koju preporučena doza iznosi 1 g na dan.

Na dan dijalize, cefepim se treba primijeniti nakon dijalize. Ako je moguće, cefepim se treba primijeniti u isto vrijeme svaki dan.

U bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi, preporučuje se sljedeće doziranje:

- 1 g cefepima svakih 48 sati u slučaju teških infekcija (bakterijemija, pneumonija, komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), akutne infekcije žučnih puteva)
- 2 g cefepima svakih 48 sati u slučaju vrlo teških infekcija (abdominalne infekcije, peritonitis, empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom)

Dojenčad od 1 mjesec i djeca u dobi do 12 godina tjelesne težine ≤ 40 kg:

Doza od 50 mg/kg za bolesnike u dobi od 2 mjeseca do 12 godina (vidjeti dio 5.2), kao i doza od 30 mg/kg u novorođenčadi od 1 – 2 mjeseca, usporediva je s dozom od 2 g kod odraslih, uključujući isto produženje intervala doziranja kako je pokazano u tablici ispod.

Djeca u dobi od 2 mjeseca do 40 kg tjelesne težine (približno 12 godina):

Pojedinačne doze (mg/kg tjelesne težine), intervali doziranja i trajanje liječenja		
Klirens kreatinina [ml/min]	<i>Teške infekcije:</i>	<i>Vrlo teške infekcije:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonija • Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterijemija • Bakterijski meningitis • Empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom
> 50 (uobičajena doza, nije potrebna prilagodba)	50 mg/kg svakih 12 h	50 mg/kg svakih 8 h
30-50	50 mg/kg svakih 24 h	50 mg/kg svakih 12 h
11-29	25 mg/kg svakih 24 h	50 mg/kg svakih 24 h
≤ 10	12,5 mg/kg svakih 24 h	25 mg/kg svakih 24 h

Novorođenčad u dobi od 1 mjesec do manje od 2 mjeseca:

Pojedinačne doze (mg/kg tjelesne težine), intervali doziranja i trajanje liječenja		
Klirens kreatinina [ml/min]	<i>Teške infekcije:</i>	<i>Vrlo teške infekcije:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonija • Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterijemija • Bakterijski meningitis • Empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom
> 50 (uobičajena doza, nije potrebna prilagodba)	30 mg/kg svakih 12 h	30 mg/kg svakih 8 h
30-50	30 mg/kg svakih 24 h	30 mg/kg svakih 12 h
11-29	15 mg/kg svakih 24 h	30 mg/kg svakih 24 h
≤ 10	7,5 mg/kg svakih 24 h	15 mg/kg svakih 24 h

Oštećenje funkcije jetre:

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici:

Budući da kod starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost smanjene funkcije bubrega, potreban je oprez kod doziranja te praćenje funkcije bubrega. Ako je funkcija bubrega oštećena, preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja:

Uobičajeno trajanje liječenja kreće se od 7 do 10 dana. Općenito, cefepim se ne bi trebao primjenjivati kraće od 7 dana ili dulje od 14 dana po liječenju. Kod empirijskog liječenja febrilne neutropenije, uobičajeno trajanje liječenja je 7 dana ili dok se neutropenija ne povuče.

Način primjene:

Cefepim Accord 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Cefepim Accord može se primijeniti dubokom intramuskularnom (i.m.) injekcijom, izravnom intravenskom injekcijom u trajanju od 3 do 5 minuta ili injicirati u cjevčicu infuzijskog sustava dok bolesnik prima kompatibilnu i.v. tekućinu ili putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta.

Ako se kao otapalo koristi lidokain, dobivena otopina nikada se ne smije primijeniti intravenski (vidjeti dio 4.3). Potrebno je uzeti u obzir informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain.

Cefepim Accord 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Cefepim Accord može se primijeniti izravnom intravenskom injekcijom u trajanju od 3 do 5 minuta ili injicirati u cjevčicu infuzijskog sustava dok bolesnik prima kompatibilnu i.v. tekućinu ili putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta. Jednokratna doza od 2 g cefepima ne smije se primijeniti i.m. putem.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Cefepim je kontraindiciran u bolesnika koji su ranije imali reakcije preosjetljivosti na:

- cefepim,
- bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1,
- bilo koji drugi cefalosporin ili
- bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. penicilini, monobaktami i karbapenemi).

Zbog toga što sadrži L-arginin, ovaj lijek je kontraindiciran i u bolesnika koji su preosjetljivi na L-arginin ili imaju acidozu. Stoga, potreban je oprez u slučaju hiperkalemije.

Cefepim Accord 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Ako se lidokain koristi kao otapalo (vidjeti dio 4.4), kontraindikacije na lidokain moraju se isključiti prije intramuskularne injekcije cefepima. Vidjeti informacije u sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain, osobito kontraindikacije. Otopine cefepima koje sadrže lidokain ne smiju se nikada primjenjivati intravenski.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibakterijskih lijekova, zabilježeni su slučajevi teških reakcija preosjetljivosti, povremeno i sa smrtnim ishodom.

Prije početka terapije cefepimom, bolesnika se mora dobro ispitati kako bi se utvrdilo je li ranije imao reakcije preosjetljivosti na cefepim, beta-laktame ili druge lijekove.

U bolesnika s anamnezom astme ili alergijske diateze, cefepim se mora primjenjivati uz oprez. Bolesnika se mora pažljivo nadzirati prilikom prve primjene. Ako se javi alergijska reakcija, liječenje se mora odmah prekinuti.

Kod teških reakcija preosjetljivosti može biti potrebna primjena adrenalina ili drugih odgovarajućih terapijskih mjera.

Antibakterijska aktivnost cefepima

Zbog relativno ograničenog spektra antibakterijske aktivnosti cefepima, nije prikladan za liječenje određenih vrsta infekcija, izuzev ako je patogen već dokumentiran i ako se zna da je osjetljiv na cefepim ili ako je vrlo moguće da su najvjerojatniji patogeni prikladni za liječenje cefepimom (pogledajte dio 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) ili drugim stanjima koja mogu narušiti funkciju bubrega, dozu cefepima se mora prilagoditi radi kompenzacije sporije bubrežne eliminacije. Budući da uobičajene doze mogu izazvati povišene i produljene koncentracije antibiotika u serumu u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili drugim stanjima koja mogu narušiti bubrežnu funkciju, dozu održavanja se mora smanjiti kada se cefepim primjenjuje u tih bolesnika. Daljnju dozu se mora utvrditi na osnovu stupnja oštećenja funkcije bubrega, težine infekcije i osjetljivosti uzročnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tijekom praćenja u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su sljedeći štetni događaji: reverzibilna encefalopatija (poremećaj svijesti, uključujući konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, napadaji (uključujući nekonvulzivni epileptični status) i/ili zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). Većina slučajeva zabilježena je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji su primili doze cefepima veće od preporučenih.

Simptomi neurotoksičnosti uglavnom su se povukli nakon prekida liječenja cefepimom i/ili nakon hemodijalize, no, neki slučajevi imali su smrtni ishod.

Praćenje funkcije bubrega preporučuje se ako se uz cefepim primjenjuju drugi lijekovi s nefrotoksičnim potencijalom (npr. aminoglikozidi i potentni diuretici).

Proljev povezan s bakterijom Clostridioides difficile

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile* prijavljen je prilikom primjene skoro svih antibiotika, uključujući cefepim, a može biti u rasponu od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa. Proljev povezan s bakterijom *C. difficile* mora se uzeti u obzir u svih bolesnika koji imaju proljev nakon primjene antibiotika. Budući da se može javiti i dva mjeseca nakon primjene antibiotika, potrebno je izraditi detaljnu kliničku anamnezu. Ako se sumnja na ili je potvrđen proljev povezan s bakterijom *C. difficile*, može biti nužno prekinuti primjenu antibiotika koji nisu indicirani za bakteriju *C. difficile*.

Antibiotike se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika kod kojih se pokazalo da imaju neki oblik alergije, naročito na lijekove. Ako se javi alergijska reakcija na cefepim, prekinite primjenu lijeka i primijenite odgovarajuće liječenje.

Kao i kod drugih antibiotika, uporaba cefepima može dovesti do razvoja rezistentnih mikroorganizama. Ako se tijekom liječenja javi superinfekcija, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere.

Starije osobe

Od više od 6400 bolesnika liječenih cefepimom u kliničkim ispitivanjima, 35% je bilo starije od 65 godina, a 16% starije od 75 godina. Sigurnost i djelotvornost cefepima u starijih bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali preporučene doze za odrasle bile su usporedive s onima kod mlađih bolesnika, osim ako su bolesnici imali smanjenu funkciju bubrega. U usporedbi s mlađim bolesnicima, opaženi su umjereno produžen poluvijek eliminacije i niže bubrežne vrijednosti klirensa. Ako je funkcija bubrega oštećena, preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Poznato je da se cefepim u značajnoj mjeri izlučuje putem bubrega, te rizik od pojave toksičnih reakcija na ovaj lijek može biti povećan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Budući da je vjerojatnost oštećenja funkcije bubrega veća u starijih bolesnika, mora se oprezno odabrati dozu, a funkciju bubrega se mora nadzirati (vidjeti dio 5.2). U starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji su primali uobičajenu dozu cefepima javili su se teški štetni događaji (vidjeti dio 4.8), uključujući reverzibilnu encefalopatiju (poremećaj svijesti, uključujući konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, napadaje (uključujući nekonvulzivni epileptični status) i/ili zatajenje bubrega.

Interferencija sa serološkim pretragama

U bolesnika liječenih cefepimom dvaput dnevno opisan je pozitivan Coombsov test bez znakova hemolize.

Cefalosporinski antibiotici mogu izazvati lažno pozitivnu reakciju za glukozu u urinu na testovima za redukciju bakra (Benedictov ili Fehlingov reagens ili s Clinitest tabletama), ali ne i na testovima za glikozuriju koji se baziraju na enzimima (glukoza-oksidadaza). Stoga se preporučuje uporaba glukoznih testova koji se baziraju na enzimskoj reakciji glukoza-oksidadaze.

Cefepim Accord 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Korištenje lidokaina:

U slučaju korištenja otopine lidokaina kao otapala, otopine cefepima moraju se primijeniti samo za intramuskularnu injekciju. Prije primjene potrebno je uzeti u obzir kontraindikacije za lidokain, upozorenja i ostale važne informacije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain (vidjeti dio 4.3).

Otopina lidokaina nikada se ne smije primijeniti intravenski.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Cefalosporini mogu pojačati djelovanje kumarinskih antikoagulansa.

Istodobno liječenje s bakteriostatskim antibioticima može ometati djelovanje beta-laktamskih antibiotika.

Interakcije s dijagnostičkim testovima

U bolesnika liječenih cefepimom zabilježen je pozitivan Coombsov test bez znakova hemolize.

U testu na glikozuriju pomoću reakcije redukcije bakra može se dobiti lažno pozitivni rezultat (moraju se koristiti enzimatske metode).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Podaci o primjeni cefepima u trudnoći su nedostadni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Cefepim prolazi kroz placentalnu barijeru.

Zbog nedovoljnog kliničkog iskustva, Cefepim Accord se smije primjenjivati samo nakon stroge procjene odnosa koristi i rizika, osobito u prva tri mjeseca trudnoće.

Dojenje:

Budući da cefepim prolazi u majčino mlijeko, u razdoblju dojenja Cefepim Accord treba davati samo nakon pomne procjene odnosa koristi i rizika, pri čemu se moraju uzeti u obzir mogući nedostaci za dojenče (utjecaj na crijevnu floru s mogućom kolonizacijom kvasnicama i senzitivacijom na cefalosporinske antibiotike).

Plodnost:

Nema podataka o utjecaju cefepima na plodnost u ljudi. Reproductivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ovog lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, moguće nuspojave kao što je izmijenjeno stanje svijesti, omaglica, konfuzno stanje ili halucinacije mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9).

Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešći štetni događaji u kliničkim ispitivanjima (N = 5598) bili su gastrointestinalni simptomi i reakcije preosjetljivosti.

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku, prijavljenih za vrijeme kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet, definira se na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $> 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $> 1/1000$), vrlo rijetko ($\geq 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti za svaku kategoriju učestalosti.

Organski sustav	Učestalost	MedDRA naziv
<i>Infekcije i infestacije</i>	manje često	oralna kandidijaza, vaginalna infekcija
	rijetko	kandidijaza
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	vrlo često	pozitivan Coombsov test
	često	produženo protrombinsko vrijeme, produženo djelomično tromboplastinsko vrijeme, anemija, eozinofilija
	manje često	trombocitopenija, leukopenija, neutropenija
	nepoznato	aplastična anemija, hemolitička anemija, agranulocitoza
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	rijetko	anafilaktička reakcija, angioedem
	nepoznato	anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	nepoznato	lažni pozitivan nalaz glukoze u mokraći
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nepoznato	stanje konfuzije, halucinacije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	manje često	glavobolja
	rijetko	konvulzije, parestezija, disgeuzija, omaglica
	nepoznato	koma, stupor, encefalopatija, promjene stanja svijesti, mioklonus
<i>Krvožilni poremećaji</i>	često	flebitis na mjestu primjene infuzije
	rijetko	vazodilatacija
	nepoznato	krvarenje*
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	rijetko	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	rijetko	dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	proljev
	manje često	pseudomembranozni kolitis, kolitis, mučnina, povraćanje

	rijetko	bol u abdomenu, konstipacija
	nepoznato	gastrointestinalni poremećaj
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	često	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	često	osip
	manje često	eritem, urtikarija, pruritus
	nepoznato	toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, multiformni eritem*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	rijetko	bol u zglobovima
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	manje često	povećana urea u krvi, povećan kreatinin
	nepoznato	zatajenje bubrega, toksična nefropatija*
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	rijetko	genitalni pruritus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	često	reakcije na mjestu primjene infuzije, upala na mjestu primjene injekcije
	manje često	pireksija, upala na mjestu primjene infuzije
	rijetko	zimica
<i>Pretrage</i>	često	povišena alkalna fosfataza

*Nuspojave se općenito smatraju nuspojavom drugih lijekova u istoj kategoriji lijekova.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil cefepima u dojenčadi i djece sličan je profilu u odraslih. Najčešće prijavljena nuspojava povezana s cefepimom, u kliničkim ispitivanjima, bila je osip.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju teškog predoziranja, posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, hemodijaliza može pomoću u eliminaciji cefepima iz organizma (peritonealna dijaliza nije od koristi). Nehotično predoziranje zabilježeno je kada su visoke doze primjenjivane u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Simptomi predoziranja su encefalopatije (problemi svijesti poput konfuzije, halucinacije, stupora i kome), mioklonus, konvulzije i neuromuskularna podražljivost.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku uporabu, ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini četvrte generacije;

ATK oznaka: J01DE01

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja cefepima temelji se na inhibiciji sinteze stanične stijenke bakterija (u fazi rasta) putem inhibicije proteina koji vežu peniciline (PBP, *penicillin-binding proteins*) npr. transpeptidaze. Rezultat toga je baktericidno djelovanje.

Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) odnos

Djelotvornost uvelike ovisi o vremenu tijekom kojeg je razina djelatne tvari iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) patogena.

Mehanizam rezistencije

Cefepim ima nizak afinitet za kromosomski-kodirane beta-laktamaze i visoko je rezistentan na hidrolizu većinom beta-laktamaza.

Bakterijska rezistencija na cefepim može biti posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama:

- smanjen afinitet proteina koji vežu peniciline prema cefepimu.
- proizvodnja beta-laktamaza koje su sposobne učinkovito hidrolizirati cefepim (npr. nekoliko kromosomski izmijenjenih beta-laktamaza širokog spektra).
- nepropusnost vanjske membrane, što ograničava pristup cefepima proteinima koji vežu peniciline u gram-negativnih organizama.
- efluks pumpe za lijek.

Postoji djelomična ili potpuna križna rezistencija između cefepima i drugih cefalosporina i penicilina.

Granične vrijednosti za ispitivanje osjetljivosti

Kriterije tumačenja MIK-a (minimalne inhibitorne koncentracije) za testiranje osjetljivosti utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za cefepim i nalaze se na ovoj poveznici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može se razlikovati ovisno o regiji i vremenu za određene sojeve te je stoga poželjno posjedovati lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri liječenju teških infekcija. Prema tome, kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je opravdanost primjene lijeka barem u nekim vrstama infekcija upitna, mora se zatražiti stručni savjet.

Uobičajeno osjetljive vrste
<i>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (uključujući sojeve osjetljive na penicilin) °

<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>

Vrste kod kojih se može razviti stečena rezistencija
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Prirodno rezistentne vrste
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (otporan na meticilin)
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragillis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° U vrijeme objave ove tablice nije bilo aktualnih podataka. U primarnoj literaturi, standardnim radovima i terapijskim preporukama pretpostavlja se osjetljivost.

⁺ U najmanje jednoj regiji stopa rezistencije veća od 50%.

% Sojevi koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) uvijek su rezistentni.

³ U ambulantnom okružju stopa rezistencije je <10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva cefepima su linearna u rasponu od 250 mg do 2 g i.v.: ne razlikuju se s obzirom na trajanje liječenja.

Apsorpcija:

Nakon i.v. primjene 2 g tijekom 30 minuta u zdravih ispitanika, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) bile su 126 – 193 $\mu\text{g/ml}$.

Distribucija:

Cefepim se dobro distribuira u tjelesnim tekućinama i tkivima. Unutar raspona od 250 mg do 2 g, distribucija cefepima u tkivima ne ovisi o primijenjenoj dozi. Srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže je 18 l. nema dokaza o akumulaciji u zdravih ispitanika kojima su primijenjen doze do 2 g i.v. u 8-satnim intervalima tijekom perioda od 9 dana. Vežanje cefepima na serumske proteine je <19% i ne ovisi o koncentracijama u serumu. Srednji poluvijek eliminacije je približno 2 sata.

Biotransformacija:

Cefepim se metabolizira u manjoj mjeri. Primarni metabolit u mokraći je N-metilpirolidin oksid, tercijarni amin, koji iznosi samo otprilike 7% doze.

Eliminacija:

Srednji ukupni klirens organizma iznosi 120 ml/min. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa cefepima iznosi 110 ml/min, što ukazuje na to da se eliminacija vrši skoro isključivo putem bubrega, pretežno glomerularnom filtracijom. Urinarni povrat nepromijenjenog cefepima je približno 85% doze, što dovodi do visokih koncentracija cefepima u mokraći. Nakon i.v. primjene 500 mg cefepima, cefepim se nije više mogao detektirati u plazmi nakon 12 sati, a u mokraći nakon 16 sati.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s različito izraženom poremećenom funkcijom bubrega dolazi do značajnog produženja poluvijeka eliminacije. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega postoji linearan odnos između individualne brzine ukupnog izlučivanja i klirensa kreatinina (vidjeti dio 4.2). Prosječni poluvijek eliminacije u bolesnika na dijalizi iznosi 13 sati (hemodijaliza), a kod kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize 19 sati.

Starije osobe:

Distribucija cefepima ispitana je u starijih bolesnika i bolesnica (>65 godina). Sigurnost i djelotvornost u stariji bolesnika usporedive su s odraslim osobama, te je u starijih bolesnika opaženo blago produljenje poluvijeka eliminacije i snižene vrijednosti bubrežnog klirensa. Prilagodba doze potrebna je kada istodobno postoji i oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene „Odrasle osobe s oštećenjem funkcije bubrega“ i dio 4.4 Upozorenja i mjere opreza „Stariji bolesnici“).

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika cefepima s pojedinačnim i višekratnim dozama ispitana je u bolesnika u dobi od 2 mjeseca do 16 godina koji su primili doze od 50 mg/kg u i.v. infuziji; višekratne doze su primjenjivane u intervalima od 8 ili 12 sati tijekom najmanje 48 sati.

Srednje vrijednosti koncentracija cefepima u plazmi nakon prve doze bile su slične onima u stanju dinamičke ravnoteže, te je zabilježena mala akumulacija nakon primjene ponovljenih doza.

Vrijednosti ostalih farmakokinetičkih parametara u dojenčadi i djece nisu se razlikovali nakon prve doze i u stanju dinamičke ravnoteže, neovisno o intervalu doziranja (svakih 12 sati ili

svakih 8 sati). Nije zabilježena razlika u farmakokinetičkim vrijednostima, niti između bolesnika različitih dobnih skupina niti između bolesnika različitog spola.

Nakon pojedinačne i.v. primjene, prosječni ukupni klirens iznosio je 3,3 ml/min/kg, a volumen distribucije 0,3 l/kg. Ukupni prosječni poluvijek eliminacije iznosio je 1,7 sati. Udio nepromijenjenog cefepima u urinu iznosio je 60,4% primijenjene doze, pri čemu je bubrežni klirens predstavljao glavni put eliminacije uz prosječnu vrijednost od 2,0 ml/min/kg.

Oštećenje funkcije bubrega:

Studije u bolesnika s različito izraženom poremećenom funkcijom bubrega ukazale su na značajno produženje poluvijeka eliminacije. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega postoji linearan odnos između individualne brzine ukupnog izlučivanja i klirensa kreatinina. Prosječni poluvijek eliminacije u bolesnika na dijalizi iznosi 13 sati (hemodijaliza), a kod kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize 19 sati.

Oštećenje funkcije jetre:

U bolesnika s cističnom fibrozom i oštećenjem funkcije jetre, kinetika cefepima se ne mijenja nakon jednokratne doze od 1,0 g. Stoga nije potrebna prilagodba doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama za procjenu kancerogenog potencijala. U *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti, cefepim se nije pokazao genotoksičnim. Nije primijećeno smanjenje plodnosti u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-arginin (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog potencijalnih fizikalnih i kemijskih inkompatibilnosti, otopine lijeka Cefepim Accord **ne** smiju se dodavati metronidazolu, vankomicinu, gentamicinu, tobramicinu i netilmicinu. Međutim, ako je indicirana istodobna terapija cefepimom, potrebno ju je primjenjivati zasebno.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Nakon rekonstitucije:

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom uporabe dokazana je kako slijedi:

- Cefepim 1 g rekonstituiran s 1% lidokainom može se koristiti do 12 sati ako se čuva na 2°-5°C.
- Cefepim 1 g rekonstituiran s vodom za injekcije i 0,9% natrijevim kloridom može se koristiti do 24 sata ako se čuva na 2°-8°C.
- Cefepim 2 g rekonstituiran s vodom za injekcije i 0,9% natrijevim kloridom može se koristiti do 12 sati ako se čuva na 2°-8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom uporabe dokazana je kako slijedi:

- Cefepim 1 g razrijeđen s vodom za injekcije s 10% dekstrozom može se koristiti do 12 sati ako se čuva na 25°C.

Sve ostale razrijeđene otopine za infuziju ili otopine za intramuskularnu primjenu moraju se primijeniti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Gotov lijek: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirani lijek: Uvjete čuvanja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cefepim Accord 1 i 2 g prašak za otopinu za injekciju dostupan je u prozirnim staklenim (staklo tipa III) bočicama s pojedinačnom dozom, s čepom od klorobutilne gume i „flip-off“ poklopcem.

Veličine pakiranja: 1, 5, 10 ili 50 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije otopina je bistra, bezbojna do žućkasta i ne sadrži čestice.

Intramuskularna primjena:

Prilikom pripreme injekcijske otopine za i.m. primjenu, kao otapalo upotrijebite 3 ml vode za injekcije ili 0,5 %-tnu ili 1 %-tnu otopinu lidokain hidroklorida.

Korištenje lidokaina:

Ako se kao otapalo koristi lidokain, otopina cefepima smije se primijeniti samo kao intramuskularna injekcija. Prije primjene potrebno je uzeti u obzir kontraindikacije, upozorenja i ostale važne informacije za lidokain navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za lidokain.

Otopina lidokaina nikada se ne smije primijeniti intravenski.

I.m. injekcija s lidokainom kao otapalom indicirana je za djecu u dobi od više od 30 mjeseci.

Cefepim Accord 2 g ne smije se koristiti za intramuskularnu primjenu.

Intravenska primjena:

Cefepim Accord 1 g se mora rekonstituirati s 10 ml vode za injekcije ili 5%-tnom otopinom dekstroze ili 0,9%-tnim natrijevim kloridom. Dobivenu otopinu se mora ubrizgati izravno u venu (u trajanju od 3 do 5 minuta) ili u kanilu infuzijskog sustava dok bolesnik prima kompatibilnu i.v. tekućinu.

Cefepim Accord 2 g se mora rekonstituirati s 10 ml vode za injekcije ili 5%-tnom otopinom dekstroze ili 0,9%-tnim natrijevim kloridom. Dobivenu otopinu se mora ubrizgati izravno u venu (u trajanju od 3 do 5 minuta) ili u kanilu infuzijskog sustava dok bolesnik prima kompatibilnu i.v. tekućinu.

Upute za rekonstituciju nalaze se u sljedećoj tablici:

Doziranje i način primjene	Volumen dodanog otapala [ml]	Konačni volumen [ml]	Koncentracija (približno, u mg/ml)
1 g i.m.	3,0	4,2	240
1 g i.v.	10,0	11,2	90
2 g i.v.	10,0	12,5	160

Intravenska infuzija:

Cefepim Accord 1 g nakon rekonstitucije može se primijeniti putem infuzijskog sustava ili izravno u tekućinu za infuziju. Otopinu se mora primijeniti tijekom približno 30 minuta.

Cefepim Accord 2 g nakon rekonstitucije može se primijeniti putem infuzijskog sustava ili izravno u tekućinu za infuziju. Otopinu se mora primijeniti tijekom približno 30 minuta

Intramuskularna primjena: Prilikom pripreme injekcijske otopine za i.m. primjenu, kao otapalo upotrijebite 3 ml vode za injekcije ili 0,5%-tnu ili 1%-tnu otopinu lidokain hidroklorida.

Cefepim Accord kompatibilan je sa sljedećim otopinama: 0,9%-tni natrijev klorid (s 5%-tnom dekstrozom ili bez nje), 5%-tna ili 10%-tna dekstrozna laktatna Ringerova otopina (s 5%-tnom dekstrozom ili bez nje), M/6 natrijev laktat za koncentracije od 1 do 40 mg/ml.

Cefepim Accord može se primjenjivati istodobno s drugim antibioticima ili drugim lijekovima pod uvjetom da se ne koristi ista štrcaljka, ista bočica za infuziju ili isto mjesto za primjenu injekcije. Otopine cefepima kompatibilne su s amikacinom, ampicilinom, klindamicinom, heparinom, kalijevim kloridom, teofilinom.

Kao i drugi cefalosporini, otopina nakon rekonstitucije može promijeniti boju u žutu, ali to nije znak gubitka aktivnosti. Smije se primijeniti samo otopina koja ne sadrži čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7, Varšava, Mazowieckie, 02-677,
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cefepim Accord 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-204713554
Cefepim Accord 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-457974528

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06. travnja 2020. / 03. svibnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.07.2024.