

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Cefepim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Cefepim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefepim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 1,19 g cefepimdiklorid hidrata što odgovara 1,0 g cefepima.

Cefepim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 2,38 g cefepimdiklorid hidrata što odgovara 2,0 g cefepima.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli kristalni prašak.

Nakon rekonstitucije otopina ima pH između 4,2 i 5,2 i osmolalnost između 383 i 389 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

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

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina i tjelesne težine >40 kg:

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

- izvanbolnički stečene infekcije donjih dišnih putova i teška upala pluća,
- komplicirane i nekomplikirane infekcije mokraćnih putova,
- febrilne epizode u bolesnika s neutropenijom. Empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom: monoterapija cefepimom je indicirana za empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom. U bolesnika s visokim rizikom od teške infekcije (npr. bolesnici nakon nedavne transplantacije koštane srži, s niskim krvnim tlakom, s hematološkom malignom bolešću ili teškom ili dugotrajnom neutropenijom), antibiotska monoterapija može biti neprimjerena. Nedostaju podaci o djelotvornosti monoterapije cefepimom u takvih bolesnika (vidjeti dio 5.1.).
- infekcije žučnih putova

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

- febrilne epizode tijekom neutropenije kada je predviđeno trajanje neutropenije kratko. Dostupni klinički podaci za dojenčad i djecu ne dopuštaju preporučivanje monoterapije cefepimom.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibiotika.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

### Odrasli bolesnici s normalnom funkcijom bubrega

Uobičajene preporučene doze za monoterapiju ili u kombinaciji s drugim lijekovima su sljedeće:

Tip infekcije	Pojedinačna doza, put primjene	Interval doziranja
Izvanbolnički stečene infekcije dišnih putova Nekomplicirani pijelonefritis	1 g i.v. ili i.m.	2 puta na dan
Teške infekcije: septikemija/bakterijemija, upala pluća, komplicirane infekcije mokraćnih putova, infekcije žučnih putova	2 g i.v.	2 puta na dan
Febrilne epizode u bolesnika s neutropenijom*	2 g i.v.	2 do 3 puta na dan
Teške infekcije uzrokovane bakterijom <i>Pseudomonas</i>	2 g i.v.	3 puta na dan

\* Doza od 2 g tri puta dnevno primjenjivana je samo kao monoterapija.

Liječenje obično traje 7 do 10 dana, iako kod težih infekcija može biti potrebno produljeno liječenje. Liječenje febrilnih epizoda u bolesnika s neutropenijom uobičajeno ne smije biti kraće od 7 dana ili do povlačenja neutropenije.

### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Cefepim se izlučuje putem bubrega, isključivo glomerularnom filtracijom. Kao rezultat toga, u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (glomerularna filtracija < 50 ml/min), doziranje se mora prilagoditi kako bi se nadoknadile niže stope eliminacije putem bubrega. Glomerularna filtracija se mora procijeniti kako bi se odredila doza održavanja.

Protokoli za prilagodbu doziranja u osoba sa smanjenom funkcijom bubrega opisani su u tablici u nastavku:

Uobičajna doza	Klirens kreatinina (ml/min)			Hemodijaliza
	50 – 30	29 – 11	≤ 10	
1 g, dva puta na dan	1 g, jedanput na dan	500 mg, jedanput na dan	250 mg, jedanput na dan	udarna doza: 1 g nakon koje slijedi 500 mg jedanput na dan*
2 g, dva puta na dan	2 g, jedanput na dan	1g, jedanput na dan	500 mg, jedanput na dan	udarna doza: 1 g nakon koje slijedi 500 mg jedanput na dan*
2 g, tri puta na dan	1 g, tri puta na dan	1 g, dva puta na dan	1 g, jedanput na dan	udarna doza: 1 g nakon koje slijedi 500 mg jedanput na dan*
50 mg/kg 3 puta na dan	25 mg/kg 3 puta na dan	25 mg/kg 2 puta na dan	25 mg/kg 1 put na dan	

\*U dane dijalize, mora se primijeniti nakon dovršene dijalize

Kada su dostupne samo razine kreatinina u serumu, Cockcroft-Gaultova jednadžba se može koristiti za procjenu klirensa kreatinina. Kreatinin u serumu trebao bi odražavati uravnoteženo stanje bubrežne funkcije:

$$\text{kod muškaraca: CrCl} = \frac{\text{tjelesna težina (u kg)} \times (140 - \text{dob [u godinama]})}{72 \times \text{razina kreatinina u serumu (u mg/dl)}}$$

kod žena: CrCl = 0,85 x vrijednost kod muškaraca

Farmakokinetičke karakteristike cefepima pokazuju da je u bolesnika na hemodijalizi, potrebno smanjiti dozu. Ovi bolesnici moraju primiti udarnu dozu od 1 g prvog dana, a zatim 500 mg sljedećih dana. Približno 68% ukupne količine cefepima prisutne u organizmu na početku dijalize bit će eliminirano tijekom dijalize koja traje tri sata. U dane dijalize, cefepim se mora primijeniti nakon dovršene dijalize. Ako je moguće, cefepim se treba primijeniti u isto vrijeme svaki dan. U bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi, cefepim se može primijeniti u dozama preporučenim za osobe s normalnom funkcijom bubrega, ali svakih 48 sati.

#### *Pedijatrijska populacija*

##### *Adolescenti stariji od 12 godina i tjelesne težine > 40 kg*

Uobičajene preporučene doze za monoterapiju ili u kombinaciji s drugim lijekovima iste su kao i za odraslu populaciju. Trajanje liječenja također je isto kao i ono preporučeno u odrasloj populaciji.

##### *Djeca od 2 mjeseca do 12 godina i tjelesne težine ≤ 40 kg*

50 mg/kg i.v., 3 puta na dan. Dostupni klinički podaci za dojenčad i djecu ne dopuštaju preporučivanje cefepima u monoterapiji.

Trajanje liječenja je isto kao i u odrasle populacije i obično traje 7 do 10 dana, iako kod težih infekcija može biti potrebno produljeno liječenje. Za liječenje febrilnih epizoda u bolesnika s neutropenijom, uobičajeno trajanje liječenja ne smije biti kraće od 7 dana ili dok se neutropenija ne povuče.

#### Način primjene

Cefepim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju se može primijeniti intravenski (i.v.), putem spore i.v. injekcije u trajanju od 3 do 5 minuta, bilo putem infuzije u trajanju od 30 minuta ili putem duboke intramuskularne injekcije (i.m.). Cefepim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju se može primijeniti intravenski (i.v.), putem spore i.v. injekcije u trajanju od 3 do 5 minuta, bilo putem infuzije u trajanju od 30 minuta (vidjeti dio 6.6).

Rekonstituirana otopina Cefepima AptaPharma je bistra i praktički bez vidljivih čestica.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Cefepim je kontraindiciran u bolesnika koji su ranije imali:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na druge cefalosporine (vidjeti dio 4.4) ili beta-laktamske antibiotike (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### *Encefalopatija*

Primjena beta-laktamskih antibiotika nosi rizik od encefalopatije (konfuzija, poremećaj svijesti, epilepsija ili abnormalni pokreti), osobito u slučaju predoziranja i/ili oštećenja bubrega, posebno u starijih bolesnika.

### *Reakcije preosjetljivosti*

Pojava bilo kakvih simptoma alergije zahtijeva prekid liječenja.

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, 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.

Stopa križnih reakcija između penicilina i cefalosporina je 5 – 10 %. Cefalosporine treba primjenjivati s krajnjim oprezom u bolesnika osjetljivih na penicilin. Tijekom primjene prve doze potreban je strogi medicinski nadzor.

Primjena cefalosporina je kontraindicirana u osoba s anamnezom neposredne alergije na cefalosporine. Ako postoji bilo kakva sumnja, liječnik mora biti prisutan tijekom primjene prve doze kako bi se liječila potencijalna anafilaktička reakcija .

Cefepim AptaPharma treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s astmom ili onih koji su predisponirani za alergije.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti mogu zahtijevati primjenu adrenalina ili drugih odgovarajućih terapijskih mjera.

### *Proljev povezan s bakterijom Clostridioides difficile*

Slučajevi proljeva povezani s bakterijom *Clostridioides difficile* prijavljeni su pri primjeni brojnih antibiotika, uključujući cefepima. Ovaj proljev može biti težak poput pseudomembranoznog kolitisa, koji može biti opasan po život. Važno je uzeti u obzir ovu dijagnozu kod bolesnika koji imaju proljev tijekom ili nakon uzimanja antibiotika, jer su slučajevi uočeni i do 2 mjeseca nakon prekida liječenja. Ovaj događaj, koji je rijedak kod cefalosporina, zahtijeva hitan prekid liječenja i primjenu odgovarajuće specifične antibiotske terapije. U tom slučaju mora se izbjegavati primjena proizvoda koji potiču fekalni zastoj.

### *Oštećena funkcija bubrega*

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 50 ml/min) ili drugim stanjima koja štetno utječu na funkciju bubrega doziranje cefepima mora se prilagoditi (vidjeti dio 4.2) da bi se nadoknadilo sporije izlučivanje kroz bubrege te da bi se spriječile kliničke reakcije uzrokovane visokim koncentracijama antibiotika u plazmi.

Doziranje se mora prilagoditi ovisno o stupnju oštećenja bubrega, težini infekcije i osjetljivosti uzročnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### *Superinfekcija*

Kao i kod drugih antibiotika, primjena cefepima može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih mikroorganizama. Ako tijekom liječenja dođe do sekundarne infekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

### *Starije osobe*

Od 6400 bolesnika uključenih u klinička ispitivanja, 35% je bilo starije od 65 godina, a 16% starije od 75 godina. Proučavana je distribucija cefepima u starijih bolesnika (> 65 godina). U ispitanika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze. Međutim, budući da bubrežna funkcija opada s godinama, doziranje se mora prilagoditi stanju bolesnikove bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Preporučuje se pratiti funkciju bubrega kada se cefepim primjenjuje istodobno s drugim potencijalno nefrotoksičnim antibioticima (osobito aminoglikozidima) ili sa snažnim diureticima.

### *Interferencija sa serološkim pretragama*

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

Lažno pozitivni rezultati određivanja glukoze u urinu prijavljeni su kod testova redukcije bakra. Stoga se za određivanje glukoze preporučuje korištenje testova temeljenih na enzimskim reakcijama glukoza-oksidadaze.

#### *Antibakterijsko djelovanje*

Zbog relativno ograničenog spektra antibakterijskog djelovanja, cefepim, nije prikladan za liječenje određenih vrsta infekcija, izuzev ako je uzročnik već dokumentiran i ako se zna da je osjetljiv na cefepim ili ako postoji vrlo veliko očekivanje da je najvjerojatniji uzročnik(ci) prikladan za liječenje cefepimom (vidjeti dio 5.1).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Bakteriostatski antibiotici

Istodobno liječenje bakteriostatskim antibioticima može utjecati na djelovanje beta-laktamskih antibiotika.

##### Specifični problemi povezani s neravnotežom Međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International normalised ratio, INR*)

Zabilježeni su brojni slučajevi pojačanog djelovanja oralnih antikoagulanasa u bolesnika koji su primali antibiotike. Čini se da su čimbenici rizika postojeća infekcija ili upala, kao i dob i opće stanje bolesnika. U tim je okolnostima teško razlučiti između infektivne patologije i njezinog liječenja obzirom na pojavu neravnoteže INR-a. Međutim, češće su uključene neke skupine antibiotika, posebice fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, ko-trimoksazol i određeni cefalosporini.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Na temelju podataka na životinjama, nema dokaza da cefepim uzrokuje malformacije ili ima fetotoksične učinke.

Zbog nepostojanja odgovarajućih kontroliranih kliničkih ispitivanja u trudnica, preporučuje se primjena cefepima u trudnica samo ako je to jasno potrebno i ako terapijska korist opravdava mogući rizik.

##### Dojenje

Cefepim se izlučuje u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama, a unesene količine znatno su niže od terapijskih doza.

Stoga se cefepim smije koristiti tijekom dojenja samo nakon vrlo pažljive procjene odnosa očekivane koristi i rizika. Ako se kod dojenčeta pojavi proljev, kandidijaza ili osip, treba prekinuti dojenje (ili lijek).

##### Plodnost

Nije primijećeno oštećenje plodnosti u štakora. Nema dostupnih podataka o učincima cefepima na plodnost kod ljudi.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ovaj lijek može značajno utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, osobito zbog moguće pojave encefalopatije (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9).

#### **4.8 Nuspojave**

Tablica u nastavku navodi nuspojave prema organskim sustavima (MedDRA termini) i učestalosti koristeći sljedeće kategorije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  do  $\leq 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $\leq 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<i>Infekcije i infestacije</i>	manje često	oralna kandidijaza
	rijetko	kandidijaza
	vrlo rijetko	vaginalne infekcije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	često	anemija, eozinofilija
	manje često	trombocitopenija, leukopenija, neutropenija
	nepoznato	aplastična anaemija*, hemolitička anaemija*, agranulocitoza
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	rijetko	Anafilaktička reakcija, angioedem
	vrlo rijetko	Anafilaktički šok
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nepoznato	halucinacije**, konfuzija**
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	rijetko	glavobolja, parestezija
	vrlo rijetko	konvulzije, disgeuzija, omaglica
	nepoznato	encefalopatija**, konvulzivni napadaji**, poremećaj stanja svijesti**, epilepsija**, mioklonus**, koma**
<i>Krvožilni poremećaji</i>	manje često	flebitis na mjestu primjene i.v. injekcije, tromboflebitis na mjestu primjene i.v. injekcije
	vrlo rijetko	hipotenzija, vazodilatacija
	nepoznato	hemoragije
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	rijetko	dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	diareja
	manje često	mučnina, povraćanje
	rijetko	konstipacija
	vrlo rijetko	pseudomembranozni kolitis, kolitis, bol u abdomenu, ulceracije u ustima
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	često	osip
	manje često	eritem, urtikarija, pruritus
	nepoznato	toksična epidermalna

		nekroliza*, Stevens-Johnson sindrom*, multiformni eritem*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	rijetko	zatajenje bubrega
	nepoznato	toksična nefropatija*
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	rijetko	genitalni pruritus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	često	reakcija na mjestu primjene infuzije
	manje često	upala na mjestu primjene infuzije, bol i upala na mjestu primjene i.m. i i.v. injekcije, pireksija
	rijetko	zimica
<i>Pretrage</i>	vrlo često	pozitivni Coombsov test
	često	povišena alkalna fosfataza, povišeni ALT, povišeni AST, bilirubinemija, produženo protrombinsko vrijeme, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
	manje često	prolazno povećanje ureje u krvi, povećani kreatinin
	vrlo rijetko	smanjenje fosforemije
	nepoznato	lažno pozitivna glikozurija*

\* Ove nuspojave općenito se pripisuju drugim proizvodima u istoj klasi

\*\* Primjena beta-laktamskih antibiotika nosi rizik od encefalopatije (konfuzija, poremećaj svijesti, epilepsija ili abnormalni pokreti), osobito u slučaju predoziranja i/ili oštećenja bubrega, posebno u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.9). Simptomi neurotoksičnosti se poboljšavaju nakon prekida liječenja i/ili nakon hemodijalize. Zabilježeni su određeni slučajevi smrti.

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojave**

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

#### **4.9 Predoziranje**

Primjena beta-laktamskih antibiotika nosi rizik od encefalopatije (konfuzija, poremećaj svijesti, epilepsija ili abnormalni pokreti), osobito u slučajevima predoziranja i/ili oštećenja bubrega. U slučaju ozbiljnog predoziranja, a osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, razine cefepima u serumu mogu se smanjiti pomoću hemodijalize. Peritonealna dijaliza je neučinkovita.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**



## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini četvrte generacije;  
ATK oznaka: J01DE01

### Klinička učinkovitost i sigurnost

Bolesnici s febrilnom neutropenijom:

Sigurnost i učinkovitost empirijskog liječenja febrilne neutropenije monoterapijom cefepimom procijenjena je u dva multicentrična randomizirana klinička ispitivanja uspoređujući monoterapiju cefepimom (u dozi od 2 g i.v. svakih 8 sati) s monoterapijom ceftazidimom (u dozi od 2 g i.v. svakih 8 sati). U ispitivanju je bilo uključeno ukupno 317 bolesnika.

Tablica 1: Karakteristike uključene populacije bolesnika

<b>Demografski podaci o bolesnicima koje je moguće procijeniti (samo 1. epizoda)</b>		
	<b>Cefepim</b>	<b>Ceftazidim</b>
Ukupni broj bolesnika	164	153
Srednja dob (godina)	56,0 (interval, 18 – 82)	55,0 (interval, 16 – 84)
Muškarci	86 (52 %)	85 (56 %)
Žene	78 (48 %)	68 (44 %)
Leukemija	65 (40 %)	52 (34 %)
Druge hematološke zloćudne bolesti	43 (26 %)	36 (24 %)
Solidni tumori	54 (33 %)	56 (37%)
Medijan apsolutnog broja neutrofila (nadir) (stanice/ $\mu$ l)	20,0 (interval, 0 – 500)	20,0 (interval, 0 – 500)
Medijan trajanja neutropenije (dani)	6,0 (interval, 0 – 39)	6,0 (interval, 0 – 32)
Stalni kateter	97 (59 %)	86 (56 %)
Profilaktička antibiotska terapija	62 (38 %)	64 (42 %)
Transplantacija koštane srži	9 (5 %)	7 (5 %)
SKT < 90 mmHg nakon uključivanja	7 (4 %)	2 (1 %)

SKT = sistolički krvi tlak

Tablica 2: Promatrane stope kliničkog odgovora. Za sve procijenjene parametre, cefepim je bio terapijski ekvivalentan ceftazidimu.

<b>Odgovori tijekom empirijskog liječenja bolesnika s febrilnom neutropenijom</b>		
<b>Procijenjeni parametri</b>	<b>% odgovora</b>	
	<b>Cefepim (n = 164)</b>	<b>Ceftazidim (n = 153)</b>
Primarna epizoda je izliječena bez promjene u liječenju, bez nove febrilne epizode ili infekcije, uz oralnu antibiotsku terapiju nakon završetka liječenja.	51	55
Primarna epizoda je izliječena bez modifikacije liječenja, bez nove febrilne epizode ili infekcije i bez oralne antibiotske terapije nakon liječenja.	34	39
Preživljenje, modifikacije	93	97

liječenja.		
Primarna epizoda je izliječena bez modifikacije u liječenju, uz oralnu antibiotsku terapiju koja je uslijedila do završetka liječenja.	62	67
Primarna epizoda je izliječena bez modifikacije liječenja i bez oralne antibiotske terapije nakon liječenja.	46	51

Nema dovoljno podataka koji podupiru učinkovitost monoterapije cefepimom u bolesnika s visokim rizikom od razvoja teških infekcija (uključujući bolesnike koji su nedavno bili podvrgnuti transplantaciji koštane srži, bolesnike s hipotenzijom, hematološkim zloćudnim bolestima ili teškom ili dugotrajnom neutropenijom). Nema dostupnih podataka za bolesnike sa septičkim šokom.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos (PK/PD)

Djelotvornost uvelike ovisi o duljini vremena tijekom kojeg je razina lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) dotičnog 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 od sljedećih mehanizama:

- smanjeni afinitet proteina koji vežu penicilin za cefepim,
- proizvodnja  $\beta$ -laktamaza koje su sposobne učinkovito hidrolizirati cefepim (npr. nekoliko kromosomski posredovanih  $\beta$ -laktamaza širokog spektra),
- nepropusnost vanjske membrane, što ograničava pristup cefepima proteinima koji vežu penicilin u gram-negativnim organizmima,
- efluks pumpe za djelatne tvari.

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

Testiranje cefepima se radi pomoću uobičajenih dilucijskih serija. Utvrđene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i rezistentne mikroorganizme:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) granične vrijednosti (verzija 12.0, 01.01.2022.):

Mikroorganizam	Osjetljiv (mg/L)	Rezistentan (mg/L)
Enterobacterales	$\leq 1$	$> 4$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0.001$	$> 8$
<i>Staphylococcus</i> spp.	napomena <sup>1</sup>	napomena <sup>1</sup>
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C and G	napomena <sup>2</sup>	napomena <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Viridans</i> skupina streptococci	$\leq 0.5$	$> 0.5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.25$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 4$	$> 4$
PK/PD (non-species related) breakpoints	$\leq 4$	$> 8$
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 1$	$> 4$

<sup>1</sup> Osjetljivost stafilokoka na cefalosporine koji se koriste za stafilokokne infekcije izvedena je iz

osjetljivosti na cefoksitin.

<sup>2</sup> Osjetljivost streptokoka A, B, C i G na cefalosporine izvedena je iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

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.

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

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

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

<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

<sup>0</sup> U vrijeme objave ove tablice nije bilo aktualnih podataka. Osjetljivost je pretpostavljena temeljem primarne literature, standardnih radova i terapijskih preporuka.

<sup>+</sup> U najmanje jednoj regiji stopa rezistencije veća od 50%.

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

<sup>3</sup> U ambulantnom okruženju stopa rezistencije je <10%.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva cefepima su linearna u rasponu od 250 mg - 2 g (i.v.) i 500 mg - 2 g (i.m.): ne razlikuju se s obzirom na trajanje liječenja.

### Apsorpcija

Nakon i.m. primjene cefepim se brzo i potpuno apsorbira.

### Distribucija

Srednje koncentracije cefepima u plazmi odraslih muškaraca nakon jedne 30-minutne i.v. infuzije doze od 250 mg, 500 mg, 1 g i 2 g i nakon jedne i.m. injekcije doze od 500 mg, 1 g i 2 g sažeti su u tablici u nastavku:

#### Srednje koncentracije cefepima u plazmi (µg/ml)

Doza cefepima	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
250 mg i.v.	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg i.v.	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg i.m.	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Koncentracije cefepima u tkivima i tjelesnim tekućinama opisane su u sljedećoj tablici:

#### Srednja koncentracija cefepima u tkivima i tjelesnim tekućinama

Tkiva ili tekućine	Doza / put primjene	Uzorkovanje: prosječni vremenski interval (h)	Srednja koncentracija tkiva (µg/g) biološke tekućine (µg/ml)	Srednja koncentracija u plazmi (µg/ml)
urin	500 mg IV	0 – 4*	292	4.9**
	1 g IV	0 – 4*	926	10.5**
	2 g IV	0 – 4*	3,120	20.1**
žuč	2 g IV	9	11.2	9.2
peritonealna tekućina	2 g IV	4.4	18.3	24.8
intersticijalna tekućina	2 g IV	1.5	81.4	72.5
bronhijalna sluz	2 g IV	4.8	24.1	40.4
crvuljak	2 g IV	5.7	5.2	17.8
žučni mjehur	2 g IV	9.6	8.1	8.5

\* Urin prikupljen unutar intervala od 0 – 4 sata nakon primjene.

\*\* Plazma sakupljena 4 sata nakon primjene.

Distribucija cefepima u tkivima ne varira u odnosu na primijenjenu dozu u rasponu od 250 mg – 2 g. Prosječni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 18 l. Prosječno poluvrijeme eliminacije cefepima je 2 sata. Nije uočena akumulacija u ispitanika koji su primali doze od 2 g i.v. svakih 8 sati tijekom razdoblja od 9 dana. Vežanje cefepima na proteine plazme je manje od 19% i ne ovisi o koncentraciji cefepima u serumu. Poluvrijeme eliminacije je produljeno kod insuficijencije bubrega.

#### *Biotransformacija*

Cefepim se ne metabolizira u velikoj mjeri. Transformira se u N-metilpirolidin N-oksidi, koji se izlučuju urinom, što odgovara 7 % primijenjene doze.

#### *Eliminacija*

Srednji ukupni klirens 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. 85 % primijenjene doze nalazi se nepromijenjeno 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. Prosječna koncentracija u urinu tijekom intervala od 12-16 sati nakon injekcije je 17,8 µg/ml. Nakon i.v. primjene 1 ili 2 g prosječne koncentracije u urinu su 26,5 odnosno 28,8 µg/ml, tijekom intervala od 12 – 24 sata.

Cefepim se ne može otkriti u plazmi nakon 24 sata.

#### *Stariji bolesnici*

Distribucija cefepima ispitana je u starijih bolesnika i bolesnica (>65 godina). U ispitanika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze. U ispitanika s oštećenjem bubrega (glomerularna filtracija < 50 ml/min), dozu je potrebno prilagoditi kako bi se nadoknadila niža stopa eliminacije putem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Prijavljeni su slučajevi reverzibilne encefalopatije, od kojih se većina dogodila u osoba s oštećenjem bubrega koje su primale doze veće od preporučene, osobito u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

#### *Djeca od 2 mjeseca do 12 godina*

Kinetika cefepima nije promijenjena u djece u dobi od 2 mjeseca do 12 godina.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika cefepima nije se promijenila u bolesnika s oštećenjem jetre koji su primili jednu dozu od 1 g. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ispitivanja provedena na pacijentima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega pokazala su značajno povećanje poluvremena eliminacije cefepima. Postoji linearni odnos između ukupnog klirensa pojedinca i klirensa kreatinina u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Poluvrijeme eliminacije u bolesnika na dijalizi (hemodijaliza ili kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza) iznosi 13 – 17 sati.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

arginin (za podešavanje pH vrijednosti)

Cefepim AptaPharma je sterilna mješavina cefepimdiklorid hidrata i arginina. Dodaje se arginin u koncentraciji od približno 721 mg/g cefepima kako bi se održao pH rekonstituirane otopine između 4,0 i 6,0.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Cefepim AptaPharma se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki ili bočici za infuziju.

## 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:

2 godine

Nakon rekonstitucije:

Za intravensku injekciju, intramuskularnu injekciju ili primjenu u obliku infuzije (dodaje se kompatibilnoj tekućini za infuziju).

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost nakon rekonstitucije tijekom 7 dana ako se čuva na 2 °C - 8 °C (u hladnjaku) ili 24 sata ako se čuva na temperaturi ispod 25 °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 i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 °C - 8 °C, osim ako je rekonstitucija obavljena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti dio 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

*Cefepim AptaPharma 1 g*

Bočice od prozirnog stakla tipa I od 20 ml zatvorene sivim čepom od bromobutilne gume od 20 mm i zapečaćene aluminijskom "flip-off" kapičicom boje lososa.

*Cefepim AptaPharma 2 g*

Bočice od prozirnog stakla tipa I od 20 ml zatvorene sivim čepom od bromobutilne gume od 20 mm i zapečaćene smeđom aluminijskom "flip-off" kapičicom.

Veličine pakiranja: 1, 10 ili 25 bočica u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Intravenska primjena:

Cefepim se može otopiti u vodi za injekcije ili bilo kojem drugom kompatibilnom otapalu za pripremu injekcije (pogledajte odlomak o kompatibilnosti u nastavku).

### **Volumen rekonstitucije prije primjene**

<b>Bočica</b>	<b>Volumen dodanog otapala (ml)</b>	<b>Približan raspoloživi volumen (ml)</b>	<b>Približna koncentracija (mg/ml)</b>
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Rekonstituirane otopine za intravensku primjenu mogu se primijeniti izravno sporom i.v. injekcijom (u trajanju od 3 do 5 minuta) putem štrcaljke ili infuzijske linije, ili dodati u kompatibilnu tekućinu za infuziju koja se daje kao infuzija tijekom razdoblja od 30 minuta.

### Intramuskularna primjena:

Rekonstituirajte 1 g cefepima s vodom za injekcije ili s otopinom lidokain hidroklorida od 5 mg/ml (0,5 %) ili 10 mg/ml (1 %).

### **Volumen rekonstitucije prije primjene**

<b>Bočica</b>	<b>Volumen dodanog otapala (ml)</b>	<b>Približan raspoloživi volumen (ml)</b>	<b>Približna koncentracija (mg/ml)</b>
1 g i.m.	3,0	4,4	230

### Kompatibilnost

Cefepim je kompatibilan sa sljedećim otapalima i otopinama: natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) (sa ili bez glukoze 50 mg/ml (5 %)), glukoza 50 mg/ml (5 %) ili 100 mg/ml (10 %) i otopina Ringerovog laktata.

Cefepim se može primjenjivati istodobno s drugim antibioticima. Međutim, zabranjeno je koristiti istu štrcaljku, istu infuziju ili isto mjesto ubrizgavanja.

### Vizualni pregled

Nakon rekonstitucije, otopina je bistra i bez vidljivih čestica.

Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju biti vizualno pregledani prije primjene kako bi se osigurala odsutnost čestica. Ako se primijete čestice, lijek se ne smije koristiti.

Kao i kod drugih cefalosporina, rekonstituirana otopina može poprimiti žućkasto-jantarnu boju što ne ukazuje na gubitak učinkovitosti.

Rekonstituirani lijek je samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

Cefepim AptaPharma 1 g: HR-H-567464619  
Cefepim AptaPharma 2 g: HR-H-276427892

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

31. ožujka 2023./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-