

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cefepime Kabi 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Cefepime Kabi 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefepime Kabi 1 g prašak za otopinu za injekciju/ infuziju:
Jedna bočica sadrži 1 g cefepima (u obliku 1189,2 mg cefepimdiklorid hidrata).
Cefepime Kabi 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
Jedna bočica sadrži 2 g cefepima (u obliku 2378,5 mg cefepimdiklorid hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bočice s bijelim do svijetložutim praškom.
pH vrijednost rekonstituirane otopine iznosi 4,0 – 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Za liječenje infekcija koje uzrokuju patogeni osjetljivi na cefepim:

- bakterijemija koja je povezana s nekom od ovdje navedenih infekcija ili je vjerojatno povezana s njom;
 - teška upala pluća;
 - teške infekcije mokraćnih putova;
 - infekcije abdomena, uključujući peritonitis;
- Po potrebi se preporučuje kombinirana terapija s drugim antibiotikom, uzimajući u obzir pojedinačni profil rizika za bolesnika i očekivane odnosno dokazane uzročnike.
- infekcije žučnog mjehura i žučovoda
 - empirijsko liječenje febrilnih epizoda u bolesnika s umjerenom (neutrofilni granulociti $\leq 1000/\text{mm}^3$) ili teškom (neutrofilni granulociti $\leq 500/\text{mm}^3$) neutropenijom. 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.

Djeca

Za liječenje infekcija koje uzrokuju patogeni osjetljivi na cefepim:

- bakterijemija koja je povezana s nekom od navedenih infekcija ili je vjerojatno povezana s njom;
- teška upala pluća;
- teška infekcija mokraćnih putova;
- bakterijski meningitis;
- empirijsko liječenje febrilnih epizoda u bolesnika s umjerenom (neutrofilni granulociti $\leq 1000/\text{mm}^3$) ili teškom (neutrofilni granulociti $\leq 500/\text{mm}^3$) neutropenijom. 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.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza ovisi o osjetljivosti patogena, težini infekcije, funkciji bubrega i općem stanju bolesnika.

Doziranje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega:

Odrasli i djeca od 40 kg tjelesne mase (približno 12 godina)

Pojedinačna doza cefepima i interval doziranja	
<i>Teške infekcije:</i> - sepsa - upala pluća - komplicirana infekcija mokraćnih putova - infekcije žučnog mjehura i žučovoda	<i>Vrlo teške infekcije:</i> - infekcije abdomena, uključujući peritonitis - empirijsko liječenje febrilnih epizoda kod neutropenije
2,0 g svakih 12 sati	2,0 g svakih 8 sati

Trajanje liječenja

Terapija obično traje 7 do 10 dana. Cefepim se u pravilu treba primjenjivati najmanje 7 dana, a najviše 14 dana po svakom liječenju.

Empirijsko liječenje febrilne neutropenije obično traje 7 dana ili do povlačenja neutropenije.

Djeca od 1 mjeseca pa do 40 kg tjelesne težine (približno 12 godina):

Pojedinačna doza cefepima (mg/kg tjelesne težine)/interval doziranja/trajanje liječenja		
	<i>Teške infekcije:</i> - upala pluća - komplicirana infekcija mokraćnih putova	<i>Vrlo teške infekcije:</i> - sepsa - bakterijski meningitis - empirijsko liječenje febrilnih epizoda kod neutropenije

Djeca od 2 mjeseca do \leq 40 kg tjelesne težine	50 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati <i>Teže infekcije:</i> 50 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati trajanje: 10 dana	50 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati trajanje: 7 - 10 dana
Dojenčad od 1 – 2 mjeseca	30 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati <i>Teže infekcije:</i> 30 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati trajanje: 10 dana	30 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati trajanje: 7 - 10 dana

Iskustva s dojenčadi mlađom od 2 mjeseca su ograničena, pri čemu su ta iskustva stečena s dozom od 50 mg/kg tjelesne težine. Ali iz farmakokinetičkih podataka za bolesnike starije od 2 mjeseca može se zaključiti da je za djecu staru 1 – 2 mjeseca dovoljna doza od 30 mg/kg tjelesne težine svakih 12 ili 8 sati. Djecu ove dobi potrebno je tijekom primjene pažljivo nadzirati.

U djece s tjelesnom težinom većom od 40 kg vrijedi preporuka doziranja za odrasle (vidjeti tablicu). U djece starije od 12 godina s tjelesnom težinom manjom od 40 kg potrebno je primijeniti preporuke o doziranju za mlađe bolesnike s tjelesnom težinom \leq 40 kg. Doziranje u djece ne smije premašiti maksimalnu dozu za odrasle (2,0 g svakih 8 sati).

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega:

Odrasli i djeca od 40 kg tjelesne težine (približno 12 godina):

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nužna je prilagodba doze da bi se nadoknadilo sporije izlučivanje kroz bubrege.

Prva doza za bolesnike s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega ista je kao i za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega, dakle 2,0 g cefepima.

Sljedeća tablica prikazuje doze nakon toga (doze održavanja):

Klirens kreatinina (mL/min)	Preporučena doza održavanja pojedinačna doza cefepima i interval doziranja	
	<i>Teške infekcije:</i> - sepsa - upala pluća - komplicirana infekcija mokraćnih putova - infekcije žučnog mjehura i žučovoda	<i>Vrlo teške infekcije:</i> - infekcije abdomena, uključujući peritonitis - empirijsko liječenje febrilnih epizoda kod neutropenije
>50	2,0 g svakih 12 sati (nije potrebna prilagodba doze)	2,0 g svakih 8 sati (nije potrebna prilagodba doze)
30 – 50	2,0 g svaka 24 h	2,0 g svakih 12 h
11 – 29	1,0 g svaka 24 h	2,0 g svaka 24 h
\leq 10	0,5 g svaka 24 h	1,0 g svaka 24 h

Bolesnici na dijalizi:

U bolesnika na *hemodijalizi*, približno 68% količine cefepima prisutne u tijelu na početku dijalize bit će odstranjeno tijekom dijalize koja traje 3 sata. Farmakokinetički model pokazuje da je u bolesnika na hemodijalizi potrebno smanjiti dozu. Preporučuje se sljedeće doziranje:

- 1,0 g cefepima prvi dan liječenja, a sljedeće dane po 0,5 g cefepima/dan kod svih infekcija osim febrilne neutropenije. Kod febrilne neutropenije doza iznosi 1,0 g po danu.

Cefepim je po mogućnosti potrebno davati svaki dan u isto vrijeme, a na dane dijalize mora se primijeniti nakon dovršene dijalize.

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega koji primaju kontinuiranu *peritonealnu dijalizu* preporučuje se sljedeće doziranje:

- 1,0 g cefepima svakih 48 sati kod *teških infekcija* (sepsa, upala pluća, komplicirane infekcije mokraćnih putova, infekcije žučnog mjehura i žučovoda);
- 2,0 g cefepima svakih 48 sati kod *vrlo teških infekcija* (infekcije abdomena, uključujući peritonitis, empirijsko liječenje febrilne neutropenije).

Djeca od 1 mjeseca pa do 40 kg tjelesne težine (približno 12 godina):

Jedna doza od 50 mg/kg tjelesne težine u djece od 2 mjeseca do 12 godina, kao i jedna doza od 30 mg/kg tjelesne težine u djece od 1 - 2 mjeseca, odgovaraju jednoj dozi od 2,0 g kod odraslih. Zbog toga se kod djece preporučuje jednako produženje intervala doziranja i/ili smanjenje doze kao i kod odraslih, u skladu sa sljedećom tablicom.

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

Pojedinačna doza cefepima (mg/kg tjelesne težine)/interval doziranja		
Klirens kreatinina (ml/min)	<i>Teške infekcije:</i> - upala pluća - komplicirane infekcije mokraćnih putova	<i>Vrlo teške infekcije:</i> - sepsa - bakterijski meningitis - empirijsko liječenje febrilnih epizoda kod neutropenije
> 50	50 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati (nije potrebna prilagodba doze)	50 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati (nije potrebna prilagodba doze)
30 - 50	50 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	50 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati
11 - 29	25 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	50 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata
≤ 10	12,5 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	25 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata

Dojenčad u dobi od 1 - 2 mjeseca:

Pojedinačna doza cefepima (mg/kg tjelesne težine)/interval doziranja		
Klirens kreatinina (ml/min)	<i>Teške infekcije:</i> - upala pluća - komplicirane infekcije mokraćnih putova	<i>Vrlo teške infekcije:</i> - sepsa - bakterijski meningitis - empirijsko liječenje febrilnih epizoda kod neutropenije
> 50	30 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati (nije potrebna prilagodba doze)	30 mg/kg tjelesne težine svakih 8 sati (nije potrebna prilagodba doze)
30 - 50	30 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	30 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati
11 - 29	15 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	30 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata
≤ 10	7,5 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata	15 mg/kg tjelesne težine svaka 24 sata

Poremećaj funkcije jetre

U bolesnika s poremećajem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (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).

Način primjene

Nakon pravilne rekonstitucije, lijek Cefepime Kabi može se primijeniti bilo putem spore **direktne** intravenske injekcije u trajanju od 3 do 5 minuta direktno u venu ili u intravensku kanilu, bilo putem intravenske **infuzije** u trajanju od 30 minuta.

Za upute o rekonstituciji/razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na klasu antibiotika cefalosporina ili bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (primjerice penicilini, monobaktami i karbapenemi).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, zabilježene su teške reakcije preosjetljivosti, u pojedinim slučajevima i sa smrtnim ishodom.

Prije uvođenja liječenja cefepimom potrebno je pažljivo provjeriti jer li bolesnik prethodno imao reakcije preosjetljivosti na cefepim, beta-laktame ili druge lijekove.

U bolesnika s prethodnom astmom ili alergijskom dijatezom cefepim je potrebno primjenjivati oprezno. Bolesnika je tijekom prve primjene nužno pažljivo nadzirati. U slučaju reakcija preosjetljivosti bilo koje vrste, odmah je potrebno prekinuti liječenje.

Kod teških reakcija preosjetljivosti može biti potrebna primjena epinefrina ili uvođenje drugih prikladnih terapijskih mjera.

Antibakterijska aktivnost cefepima

Zbog relativno ograničenog spektra antibakterijskog djelovanja, cefepim nije prikladan za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ako patogen nije već dokumentiran i ako je poznato da je osjetljiv na cefepim. Mora postojati vrlo velika vjerojatnost da bi najvjerojatniji patogen(i) bio prikladan za liječenje cefepimom (vidjeti dio 5.1).

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) ili drugim stanjima koja štetno utječu na funkciju bubrega doziranje cefepima mora se prilagoditi da bi se nadoknadilo sporije izlučivanje kroz bubrege. Budući da uobičajene doze u bolesnika s insuficijencijom bubrega ili stanjima koja štetno utječu na funkciju bubrega mogu uzrokovati više i dugotrajnije razine antibiotika u serumu, u takvih je bolesnika nužno smanjiti dozu održavanja. Daljnje doziranje potrebno je odrediti ovisno o stupnju oštećenja bubrega, težini infekcije i osjetljivosti uzročnih patogena (vidjeti dio 5.2).

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet zabilježene su sljedeće nuspojave: reverzibilna encefalopatija (poremećaji svijesti s konfuzijom, halucinacijama, ošamućenošću i komom), mioklonus, napadaji (i kod nekonvulzivnog epileptičkog statusa) i/ili zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). U većini slučajeva radilo se o bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega koji su primili doze cefepima više od preporučenih.

U pravilu, neurotoksični simptomi povlačili su se nakon prekida primjene cefepima i/ili nakon hemodijalize, ali zabilježeni su i neki slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zajedno s uzimanjem gotovo svih antibiotika, uključujući i cefepim, zabilježena je pojava proljeva uzrokovanog bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD), koja s obzirom na stupanj težine može dovesti do lakšeg proljeva pa sve do kolitisa sa smrtnim ishodom. Na CDAD treba misliti kod svih bolesnika koji nakon primjene antibiotika dobiju proljev. Potrebna je pažljiva anamneza jer je početak CDAD-a zabilježen i više od dva mjeseca nakon primjene antibiotika. Ako se sumnja na CDAD ili je on potvrđen, potrebno je prekinuti terapiju antibioticima koji ne djeluju protiv *C. difficile*.

Kao i kod drugih antibiotika, primjena cefepima može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Ako tijekom terapije dođe do superinfekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Cefepim se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to prijeko potrebno. Cefepim se tijekom razdoblja dojenja smije primjenjivati samo uz oprez (vidjeti dio 4.6).

Kod kombiniranja cefepima s lijekovima koji mogu imati štetan učinak na bubrege, poput aminoglikozida i diuretika sa snažnim učinkom, potrebno je pozorno pratiti funkciju bubrega.

Utjecaj na serološke pretrage

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

Cefalosporinski antibiotici mogu izazvati lažno pozitivan rezultat glukoze u urinu ako se provode testovi koji se baziraju na smanjenju bakra (Benedictov reagens ili Fehlingova otopina ili tablete Clinitest), ali ne i kod glikozurijskih testova koji se baziraju na enzimima (glukoza-oksidaza). Zbog toga se preporučuju testovi za utvrđivanje glukoze koji se baziraju na enzimskoj reakciji glukoza-oksidaze.

Stariji bolesnici

Sigurnost i djelotvornost cefepima u starijih bolesnika koji su primali preporučene doze za odrasle bile su usporedive s onima kod mlađih bolesnika, osim ako su bolesnici imali smanjenu funkciju bubrega. Od više od 6400 bolesnika liječenih cefepimom u kliničkim ispitivanjima, 35% je bilo starije od 65 godina, a 16% starije od 75 godina. 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).

Cefepim se u osnovi izlučuje putem bubrega te rizik od toksičnih reakcija može biti povećan u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Budući da u starijih bolesnika postoji povećana vjerojatnost smanjene funkcije bubrega, potreban je oprez kod odabira doziranja te praćenje funkcije bubrega. U starijih bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega koji su primali uobičajene doze cefepima zabilježene su teške nuspojave, uključujući reverzibilnu encefalopatiju (poremećaji svijesti s konfuzijom, halucinacijama, ošamućenošću i komom), mioklonus, napadaje (i kod nekonvulzivnog epileptičkog statusa) i/ili zatajenje bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena zajedno s bakteriostatskim antibioticima može utjecati na mehanizam djelovanja beta-laktamskih antibiotika.

Utjecaj na laboratorijske vrijednosti (kliničko-kemijski parametri):

tijekom liječenja cefepimom moguć je lažno pozitivan Coombsov test (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Neenzimske metode za određivanje glukoze (oblika šećera) u urinu mogu imati lažno pozitivan rezultat. Zbog toga se trebaju koristiti enzimске metode određivanja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Primjena cefepima u štakora nije pokazala utjecaj na plodnost. Ne postoje podaci o plodnosti u ljudi tijekom liječenja cefepimom.

Trudnoća:

Nema odgovarajućih podataka o uporabi cefepima u trudnica.

Reprodukcijska ispitivanja na miševima, štakorima i kunićima ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan utjecaj na razvoj fetusa. Ispitivanja na životinjama u vezi s učincima na trudnoću, razvoj embrija, rođenje i postnatalni razvoj nisu dovoljna (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Cefepim se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to prijeko potrebno.

Cefepim prolazi kroz placentalnu barijeru. Dosad ne postoje dovoljna iskustva s primjenom cefepima u ljudi tijekom trudnoće. Zbog toga se cefepim do stjecanja daljnjih iskustava primjene tijekom trudnoće, a osobito u prva tri mjeseca, smije primjenjivati samo nakon stroge procjene odnosa koristi i rizika.

Dojenje:

Budući da cefepim prolazi u majčino mlijeko, u razdoblju dojenja cefepim 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).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja primjene cefepima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Budući da su tijekom liječenja cefepimom ipak moguće nuspojave poput poremećaja svijesti, omaglice, konfuzije ili halucinacija (vidjeti dio 4.8), moguća je smanjena sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima s 5598 bolesnika najčešće su zabilježene nuspojave u području želuca i crijeva te reakcije preosjetljivosti. Kod procjene nuspojava vrijede sljedeće kategorije učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$),

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet:

Organski sustav	Učestalost nuspojava				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			oralna kandidijaza, vaginitis	nespecifična kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	pozitivan Coombsov test	produženo protrombinsko vrijeme i djelomično tromboplastinsko vrijeme, anemija, eozinofilija	trombocitopenija, leukopenija ili neutropenija		aplastična anemija ¹ , hemolitička anemija ¹ , agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava				alergijske reakcije	anafilaktički šok, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane					lažno pozitivan test glukoze u urinu
Psihijatrijski poremećaji					konfuzija, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava			glavobolja	konvulzije, parestezija, poremećaj okusa, omaglica	koma, ošamućenost, encefalopatija, poremećaji svijesti i mioklonus
Poremećaji uha i labirinta				tinitus	
Krvožilni poremećaji		upala stijenki krvnih žila na mjestu infuzije		proširenje krvnih žila	krvarenje ¹
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja				dispneja	

Organski sustav	Učestalost nuspojava				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava		proljev	pseudomembranozni kolitis, mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, konstipacija	gastrointestinalni poremećaji
Poremećaji jetre i žuči		povišena alanin-aminotransferaza, povišena aspartat-aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	eritem, urtikarija, pruritus	edemi	toksična epidermalna nekroliza ¹ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , multiformni eritem ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				artralgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povišena urea u krvi, povišen kreatinin u serumu		zatajenje bubrega, toksična nefropatija ¹
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				genitalni pruritus	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		nadraženost na mjestu infuzije, bol i upale na mjestu punkcije	vrućica, upala na mjestu infuzije	zimica	
Pretrage		povišena alkalna fosfataza			

1) Nuspojave opažene također i kod drugih cefalosporinskih antibiotika.

Profil sigurnosti cefepima u dojenčadi i djece sličan je profilu odraslih. Najčešće zabilježena nuspojava cefepima u kliničkim ispitivanjima bila je crvenilo kože.

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

Ako bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega primaju doze cefepima koje nisu prilagođene funkciji bubrega, posljedica može biti nenamjerno predoziranje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U slučajevima težeg

predoziranja, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, cefepim se može ukloniti iz tijela hemodijalizom. Peritonealna dijaliza nije primjerena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku uporabu; Cefalosporini IV. 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*) poput npr. transpeptidaze. Rezultat toga je baktericidno djelovanje.

Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike

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

Mehanizam / mehanizmi rezistencije

Rezistencija na cefepim može biti uzrokovana sljedećim mehanizmima:

- Inaktivacija putem beta-laktamaza. Cefepim se putem određenih beta-laktamaza može hidrolizirati, a osobito beta-laktamazama proširenog spektra (*ESBL, extended-spectrum beta-lactamases*), koje se npr. nalaze kod sojeva *Escherichia coli* ili *Klebsiella pneumoniae*.
- Smanjeni afinitet PBP-a za cefepim: stečena rezistencija kod pneumokoka i drugih streptokoka ovisi o modifikacijama postojećih PBP-a kao posljedice mutacije. Za rezistenciju kod stafilokoka rezistentnih na meticilin (oksacilin) odgovoran je nastanak dodatnog PBP-a sa smanjenim afinitetom za cefepim.
- Neodgovarajuće prodiranje cefepima kroz vanjsku staničnu stijenku kod Gram-negativnih bakterija može dovesti do nedovoljne inhibicije PBP-a.
- Cefepim se može aktivno transportirati iz stanica transportnom pumpom.

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

Granične vrijednosti

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) granične vrijednosti:

Patogen	Osjetljiv	Rezistentan
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹⁾	≤ 8 mg/l ¹⁾	> 8 mg/l ¹⁾
<i>Staphylococcus spp</i> ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Streptococcus spp.</i> (grupe A, B, C, G) ³⁾	— ³⁾	— ³⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

Moraxella catarrhalis	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Granične vrijednosti nespecifične za vrstu ⁴⁾ *	≤ 4 mg/l ⁴⁾	> 8 mg/l ⁴⁾

¹⁾ Granične vrijednosti odnose se na visokodoznu terapiju (2 g tri puta dnevno).

²⁾ Za *Staphylococcus* spp. uzima se rezultat testa za oksacilin odnosno cefoksitin.

Stafilokoki rezistentni na meticilin (oksacilin) smatraju se rezistentnima na cefalosporin.

³⁾ Za *Streptococcus* spp. (grupe A, B, C, G) uzima se rezultat testa za penicilin G.

⁴⁾ Granične vrijednosti odnose se na intravensku dnevnu dozu od 2 x 2 g te najvišu dozu od najmanje 3 x 2 g.

* Temelje se uglavnom na farmakokinetici seruma.

Prevalencija stečene rezistencije:

Prevalencija stečene rezistencije pojedine bakterijske vrste može varirati ovisno o lokaciji i tijeku vremena. Zbog toga su potrebne lokalne informacije o situaciji rezistencije, osobito za odgovarajuće liječenje težih infekcija. Ako je na temelju lokalne situacije s rezistencijom djelotvornost cefepima upitna, potrebno je savjetovanje o terapiji sa stručnjacima. Osobito kod ozbiljnih infekcija ili u slučaju neuspješnog liječenja, potrebna je mikrobiološka dijagnoza s dokazanim patogenom i njegovom osjetljivošću na cefepim.

Prevalencija stečene rezistencije u **Njemačkoj**, temeljem podataka nacionalnih projekta i studija praćenja rezistencije, za prethodnih pet godina (stanje: **siječanj 2016. godine**)

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (uključujući sojeve rezistentne na penicilin) ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Aerobni Gram negativni mikroorganizmi
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Vrste kod kojih se može razviti stečena rezistencija
Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> [∞]
<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

<i>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (otporan na meticilin)
<i>Aerobni Gram negativni mikroorganizmi</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Ostali mikroorganizmi</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^o 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 okruženju stopa rezistencije je <10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sljedeća tablica prikazuje srednje koncentracije cefepima u plazmi zapažene u odraslih muškaraca nakon jednokratne iv. infuzije od 500 mg, 1 g i 2 g u trajanju od 30 minuta.

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
500 mg iv.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g iv.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g iv.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

Distribucija

Vezanje cefepima na proteine u serumu iznosi 16,4% i neovisno je o koncentraciji cefepima u serumu.

Biotransformacija

Cefepim se metabolizira u N-metilpirolidin, koji se brzo konvertira u N-metilpirolidin-N-oksidi. 85% primijenjene doze u nepromijenjenom se obliku izluči u urin. U urinu se bilježe visoke koncentracije nepromijenjenog cefepima. Manje od 1% primijenjene doze izlučuje se u urin kao N-metilpirolidin, 6,8% kao N-oksidi te 2,5% kao epimer cefepima.

Eliminacija

Prosječni poluvijek eliminacije cefepima je 2 sata te se ne mijenja unutar raspona doza od 250 mg do 2,0 g. Nema dokaza nakupljanja kod ispitanika koji su primali intravensku dozu od 2,0 g svakih 8 sati tijekom razdoblja od 9 dana. Prosječna ukupna brzina izlučivanja iznosi 120 ml/min, a srednji renalni klirens cefepima je 110 ml/min. Cefepim se izlučuje gotovo isključivo putem bubrega, u prvom redu glomerularnom filtracijom.

Poremećena funkcija 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 s teškim poremećajem funkcije bubrega iznosi 13 sati, kod kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize 19 sati.

Poremećena funkcija jetre

U bolesnika s poremećajem funkcije jetre farmakokinetika se nakon jednokratne doze od 1,0 g ne mijenja, stoga nije potrebna prilagodba doze.

Stariji bolesnici

Stariji dobrovoljni ispitanici ≥ 65 godina koji su primili jednu dozu od 1,0 g i.v. imali su povišenu površinu ispod krivulje koncentracija-vrijeme i niže vrijednosti renalnog klirensa nego mlađe osobe. U starijih bolesnika preporučuje se prilagodba doze u slučaju oštećene funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Djeca

Ispitana je farmakokinetika nakon jednokratne i nakon višekratnih doza u bolesnika starih od 2,1 mjeseca do 11,2 godina, pri čemu je primijenjeno 50 mg/kg tjelesne težine u obliku intravenske infuzije ili intramuskularne injekcije. U slučaju višekratnog doziranja, ova je doza primjenjivana svakih 8 ili 12 sati tijekom najmanje 48 sati.

Nakon jednokratne intravenske doze ukupna brzina izlučivanja iznosila je 3,3 ml/min/kg, a prosječni volumen distribucije 0,3 l/kg. Srednji poluvijek eliminacije iznosio je 1,7 sati. 60,4% primijenjene doze izlučeno je nepromijenjeno u urin, pri čemu je renalni klirens s približno 2,0 ml/min/kg predstavljao primarni put eliminacije.

Srednja koncentracija cefepima u plazmi nakon prve je doze bila slična onoj u stanju dinamičke ravnoteže, s tek malo nakupljanja nakon višekratnih doza. Ostali farmakokinetički parametri ne razlikuju se između dojenčadi i djece nakon prve doze i u stanju dinamičke ravnoteže, neovisno o intervalu doziranja (svakih 12 ili 8 sati). K tome, nije zabilježena razlika u farmakokinetici između različitih dobnih skupina ili spolova.

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama u svrhu procjene kancerogenog potencijala. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da cefepim nije genotoksičan. Kod štakora nije zabilježeno oštećenje plodnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Cefepim je fizikalno i kemijski inkompatibilan s metronidazolom, vankomicinom, gentamicinom, tobramicinom, netilmicinom i aminofilinom. Ako je indicirana istovremena intravenska terapija, navedeni lijekovi ne smiju se dodavati otopini cefepima niti davati kroz isti intravenski put.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Prije otvaranja bočice

2 godine

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja

Otopine cefepima treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije.
Rekonstituirane otopine su stabilne dva sata na temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cefepime Kabi 1 g: Bočica od stakla tipa III ili tipa II od 15 mL ili 20 mL, zatvorena gumenim klorobutilnim čepom koja sadrži 1 g cefepima.

Cefepime Kabi 2 g: Bočica od stakla tipa III ili tipa II od 15 mL ili 20 mL, zatvorena gumenim klorobutilnim čepom koja sadrži 2 g cefepima.

Veličine pakiranja:

1 bočica

10 bočica

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Preporučuje se pregledati parenteralne otopine prije svake primjene kako bi se provjerilo da ne sadržavaju nikakve čestice.

Tijekom čuvanja otopina može promijeniti boju (od bezbojne do jantarno žute), a što nema negativan utjecaj na jačinu lijeka.

Kompatibilnosti

Cefepim je kompatibilan sa sljedećim otapalima i otopinama: 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (s ili bez 5%-tne otopine glukoze), 10%-tnom otopinom glukoze, Ringerovom otopinom (s ili bez 5%-tne otopine glukoze), M/6 natrijevim laktatom.

Upute za rekonstituciju

Za **direktnu** intravensku primjenu, lijek Cefepime Kabi mora se rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije, 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, u volumenima koji su prikazani u tablici niže pod naslovom "Rekonstitucija otopina cefepima".

Za intravensku **infuziju**, 1 g ili 2 g cefepima mora se rekonstituirati kao što je naznačeno gore u tekstu za direktnu intravensku primjenu; te dodati odgovarajuću količinu dobivene otopine u infuzijski spremnik s nekom od kompatibilnih iv. tekućina.

Rekonstitucija otopina cefepima

Doza i put primjene	Volumen dodanog otapala (mL)	Približni volumen bočice (mL)	Približna koncentracija cefepima (mg/mL)
iv. primjena			
bočica s 1 g	10	11,4	90

bočica s 2 g	10	12,8	160
--------------	----	------	-----

Uklanjanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

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

Cefepime Kabi 1 g: HR-H-872818943
Cefepime Kabi 2 g: HR-H-043565534

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29.04.2013./05.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.travnja 2021.