

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cefepim Noridem 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Cefepim Noridem 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje cefepimum 1 g jako cefepimi dihydrochloridum monohydricum 1,189 g.

Jedna injekční lahvička obsahuje cefepimum 2 g jako cefepimi dihydrochloridum monohydricum 2,378 g.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cefepim Noridem je indikován k léčbě závažných infekcí uvedených níže, které jsou způsobeny patogeny citlivými na cefepim (viz body 4.4 a 5.1).

*U dospělých a dospívajících starších 12 let a s tělesnou hmotností > 40 kg:*

- pneumonie,
- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy),
- komplikované intraabdominální infekce,
- peritonitida související s dialýzou u pacientů léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD).

*U dospělých:*

- akutní infekce žlučových cest.

*U dětí ve věku od 2 měsíců do 12 let a s tělesnou hmotností ≤ 40 kg:*

- pneumonie,
- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy),
- bakteriální meningitida (viz bod 4.4).

Léčba pacientů s bakteriemií, která se objevuje v souvislosti s jakoukoli výše uvedenou infekcí nebo existuje-li podezření na takovou souvislost.

Cefepim se může používat při empirické léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 měsíců do 12 let s febrilní neutropenií, u níž je podezření, že je důsledkem bakteriální infekce. U pacientů s vysokým rizikem závažných infekcí (např. pacienti s nedávnou transplantací kostní dřeně, hypotenzí při vyšetření, s probíhající hematologickou malignitou nebo závažnou nebo prolongovanou neutropenií) může být antimikrobiální monoterapie nevhodná. Neexistuje dostatek údajů pro podporu účinnosti monoterapie cefepimem u takových pacientů. Může být vhodná kombinovaná terapie s aminoglykosidy nebo s glykopeptidovými antibiotiky při zohlednění individuálního profilu rizika pacienta.

Cefepim se má podávat společně s dalšími antimikrobiálními látkami, kdykoli by možný rozsah kauzálních

bakterií nezapadal do spektra účinku. Pozornost je třeba věnovat oficiálním doporučením týkajícím se vhodného použití antibakteriálních léků.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Po rekonstituci může být cefepim podáván intravenózně jako pomalá injekce po dobu 3 až 5 minut nebo jako krátká infuze během asi 30 minut.

Dávkování a způsob podání se řídí charakterem a závažností infekce, citlivostí patogenu, funkcí ledvin a celkovou konstitucí pacienta.

##### Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin:

*Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností > 40 kg (věk přibližně více než 12 let)*

| Jednotlivé dávky a dávkovací interval  |   |
|--|---|
| <b>Závažné infekce:</b><br>- bakteriémie<br>- pneumonie<br>- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)<br>- akutní infekce žlučových cest | <b>Velmi závažné infekce:</b><br>- komplikované intraabdominální infekce<br>- empirická léčba pacientů s febrilní neutropenií |
| 2,0 g každých 12 hodin   | 2,0 g každých 8 hodin   |

*Kojenci a děti (ve věku od 1 měsíce do 12 let anebo s tělesnou hmotností ≤ 40 kg s normální funkcí ledvin)*

| Jednotlivé dávky (mg/kg tělesné hmotnosti), dávkovací interval a doba trvání léčby |  |  |
|--|--|--|
|  | <b>Závažné infekce:</b><br>- pneumonie<br>- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy) | <b>Velmi závažné infekce:</b><br>- bakteriémie<br>- bakteriální meningitida<br>- empirická léčba pacientů s febrilní neutropenií |
| <i>Děti starší než 2 měsíce, tělesná hmotnost ≤ 40 kg</i>                          | 50 mg/kg každých 12 hodin<br><i>Závažnější infekce</i><br>50 mg/kg každých 8 hodin po dobu 10 dnů      | 50 mg/kg každých 8 hodin po dobu 7–10 dnů  |
| <i>Děti od 1 do méně než 2 měsíců věku</i>   | 30 mg/kg každých 12 hodin<br><i>Závažnější infekce</i><br>30 mg/kg každých 8 hodin po dobu 10 dnů      | 30 mg/kg každých 8 hodin po dobu 7–10 dnů  |

Zkušenosti s podáváním cefepimu u dětí mladších než 2 měsíce jsou omezené. Doporučené dávkování 30 mg/kg každých 12 nebo 8 hodin bylo odvozeno z farmakokinetických údajů dětí starších než 2 měsíce a je považováno za vhodné pro děti ve věku od 1 do méně než 2 měsíců.

Pro děti s tělesnou hmotností > 40 kg je platné doporučené dávkování pro dospělé.

Pro pacienty starší než 12 let s tělesnou hmotností < 40 kg je platné doporučené dávkování pro mladší pacienty s tělesnou hmotností < 40 kg.

Maximální doporučená denní dávka 2 g každých 8 hodin jako pro dospělé nemá být překročena.

##### Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin by se měla dávka cefepimu upravit, aby se kompenzovala pomalejší rychlost eliminace ledvinami.

*Dospělí a dospívající (>12 let a tělesná hmotnost > 40 kg):*

Pro pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje iniciační dávka 2,0 g cefepimu.

Následující tabulka uvádí následnou udržovací dávku

| Clearance kreatininu [ml/min]           | Doporučená udržovací dávka<br>Jednotlivé dávky a interval podávání  |  |
|---|---|--|
|   | Závažné infekce   | Velmi závažné infekce  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- bakteriémie</li> <li>- pneumonie</li> <li>- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)</li> <li>- akutní infekce žlučových cest</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- komplikované intraabdominální infekce</li> <li>- empirická léčba pacientů s febrilní neutropenií</li> </ul> |
| > 50 (obvyklá dávka, není nutná úprava) | 2 g po 12 hodinách  | 2 g po 8 hodinách  |
| 30–50                                   | 2 g po 24 hodinách  | 2 g po 12 hodinách   |
| 11–29                                   | 1 g po 24 hodinách  | 2 g po 24 hodinách   |
| ≤ 10                                    | 0,5 g po 24 hodinách  | 1 g po 24 hodinách   |

#### Pacienti léčení dialýzou

U pacientů podstupujících hemodialýzu bude během 3 hodin trvání dialýzy eliminováno asi 68 % celkového objemu cefepimu přítomného v těle na začátku dialýzy. Farmakokinetické modelování naznačuje, že je u těchto pacientů nutná redukce dávky. Doporučuje se následující dávkování:

Jedna úvodní dávka 1 g v první den léčby cefepimem následovaná 500 mg denně s výjimkou febrilní neutropenie, pro kterou je doporučena dávka 1 g denně.

V den dialýzy se má cefepim podávat po proběhnutí dialýzy. Pokud je to možné, má se cefepim podávat ve stejnou dobu každý den.

U pacientů, kteří podstupují kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD), je doporučeno následující dávkování:

- 1 g cefepimu každých 48 hodin v případě závažných infekcí (bakteriémie, pneumonie, komplikovaná infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), akutní infekce žlučových cest),
- 2 g cefepimu každých 48 hodin v případě velmi závažných infekcí (břišní infekce, peritonitida, empirická léčba pacientů s febrilní neutropenií).

Kojenci ve věku od 1 měsíce a děti ve věku do 12 let s tělesnou hmotností ≤ 40 kg:

Dávka 50 mg/kg pro pacienty ve věku od 2 měsíců do 12 let (viz bod 5.2) a dávka 30 mg/kg pro kojence ve věku od 1 do 2 měsíců jsou srovnatelné s dávkou 2 g u dospělých včetně stejného prodloužení dávkovacího intervalu, jak ukazuje tabulka níže.

#### Děti ve věku od 2 měsíců s tělesnou hmotností < 40 kg (asi 12 let)

| Jednotlivé dávky (mg/kg tělesné hmotnosti) a dávkovací interval: |   |   |
|--|---|---|
| Clearance kreatininu [ml/min]                                    | Závažné infekce   | Velmi závažné infekce   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- pneumonie</li> <li>- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- bakteriémie</li> <li>- bakteriální meningitida</li> <li>- empirická léčba pacientů s febrilní neutropenií</li> </ul> |
| > 50 (obvyklá dávka, není nutná úprava)                          | 50 mg/kg po 12 hodinách   | 50 mg/kg po 8 hodinách  |
| 30–50  | 50 mg/kg po 24 hodinách   | 50 mg/kg po 12 hodinách   |
| 11–29  | 25 mg/kg po 24 hodinách   | 50 mg/kg po 24 hodinách   |
| ≤ 10   | 12,5 mg/kg po 24 hodinách   | 25 mg/kg po 24 hodinách   |

### *Kojenci ve věku od 1 do < 2 měsíců*

| Jednotlivé dávky (mg/kg tělesné hmotnosti) a dávkovací interval: |   |  |
|--|---|--|
| Clearance kreatininu [ml/min]                                    | <i>Závažné infekce</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- pneumonie</li><li>- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)</li></ul> | <i>Velmi závažné infekce</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- bakteriemie</li><li>- bakteriální meningitida</li><li>- empirická léčba pacientů s febrilní neutropenií</li></ul> |
| > 50 (obvyklá dávka, není nutná úprava)                          | 30 mg/kg po 12 hodinách   | 30 mg/kg po 8 hodinách   |
| 30–50  | 30 mg/kg po 24 hodinách   | 30 mg/kg po 12 hodinách  |
| 11–29  | 15 mg/kg po 24 hodinách   | 30 mg/kg po 24 hodinách  |
| ≤ 10   | 7,5 mg/kg po 24 hodinách  | 15 mg/kg po 24 hodinách  |

#### Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### Starší pacienti:

U starších pacientů ohrožených poruchou funkce ledvin se má dávka zvolit s opatrností a funkci ledvin je třeba monitorovat. Pokud je funkce ledvin snížena, doporučuje se úprava dávkování (viz bod 4.4).

#### **Doba trvání léčby:**

Léčba obvykle trvá 7 až 10 dnů. Obecně se nemá cefepim podávat méně než 7 dnů a déle než 14 dnů. Pro empirickou léčbu febrilní neutropenie je obvyklá doba trvání terapie 7 dnů nebo do ústupu neutropenie.

#### **Způsob podání:**

Po odpovídající rekonstituci je možné cefepim podávat **přímou intravenózní injekcí** po dobu 3 až 5 minut nebo injekčně do kanyly infuzního setu, pokud pacient dostává kompatibilní intravenózní roztoky, nebo **intravenózní infuzí** po dobu 30 minut. Informace o inkompatibilitách a pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním naleznete v bodech 6.2 a 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Cefepim je kontraindikován u pacientů, kteří prodělali v minulosti hypersenzitivní reakci na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na cefalosporiny, peniciliny a jiná beta-laktamová antibiotika (monobaktamy a karbapenemy).

V důsledku obsahu L-argininu je tento přípravek dále kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na arginin a u pacientů s acidózou. V případě hyperkalemie je proto doporučována obezřetnost.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### **Varování**

##### Hypersenzitivní reakce

Podobně jako u všech beta-laktamových antibiotik byly hlášeny závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce.

Před zahájením léčby je třeba se důkladně vyptat, aby bylo možné určit, zda pacient prodělal v minulosti hypersenzitivní reakce na cefepim, beta-laktamy nebo na jiné léčivé přípravky. V 10 % případů existuje zkřížená reaktivita s hypersenzitivitou na penicilin a cefalosporiny.

Cefepim se má podávat s opatrností pacientům s anamnézou astmatu nebo s alergickou diatézou. Pacienty je třeba důkladně monitorovat během prvního podání.

V případě závažné hypersenzitivní reakce musí být léčba cefepimem okamžitě přerušena a musejí být zahájena adekvátní nouzová opatření. Závažné hypersenzitivní reakce mohou vyžadovat podání epinefrinu(adrenalinu) a další podpůrnou léčbu.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min) nebo jiné stavy, které mohou narušovat renální funkci, se dávkování cefepimu má upravit tak, aby se kompenzovala pomalejší rychlost eliminace ledvinami. Vzhledem k tomu, že se vysoké a prodloužené sérové koncentrace antibiotika mohou objevit v důsledku obvyklého dávkování u pacientů s renální insuficiencí nebo v důsledku jiných stavů, které mohou narušovat funkci ledvin, má se udržovací dávka snížit, pokud se takovým pacientům cefepim podává. Následné dávkování se má stanovit dle stupně poruchy funkce ledvin, závažnosti infekce a citlivosti na kauzální organismy (viz body 4.2 a 5.2).

Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky: reverzibilní encefalopatie (porucha vědomí zahrnující zmatenost, halucinace, stupor a kóma), myoklonus, křeče (včetně nekonvulzivního status epilepticus) a/nebo renální selhání (viz bod 4.8). Většina případů se objevila u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří dostávali dávky cefepimu převyšující doporučení.

Obecně příznaky neurotoxicity ustoupily po ukončení podávání cefepimu a/nebo po hemodialýze, nicméně v některých případech zahrnovaly fatální výsledek.

Funkci ledvin je třeba důkladně monitorovat, pokud se spolu s cefepimem podávají léky s nefrotoxickým potenciálem, jako jsou aminoglykosidy a účinná diuretika.

### Geriatrické použití

Z více než 6 400 dospělých pacientů léčených cefepimen v klinických studiích bylo 35 % pacientů ve věku 65 let nebo více, zatímco 16 % bylo ve věku 75 let nebo více. U geriatrických pacientů v klinických studiích, kteří dostávali obvyklou doporučenou dávku pro dospělé, byla klinická účinnost a bezpečnost srovnatelná s klinickou účinností a bezpečností u negeriatrických dospělých pacientů, pokud neměli pacienti renální insuficienci. Bylo pozorováno mírné prodloužení eliminačního poločasu a snížená renální clearance ve srovnání s nálezů u mladších osob. Úprava dávkování se doporučuje, pokud je narušená funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

O cefepimu je známo, že se významně vylučuje ledvinami, a že tedy riziko toxických reakcí na tento lék může být vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že starší pacienti mají vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba opatrnosti při volbě dávky a je třeba sledovat funkce ledvin (viz body 4.8 a 5.2). Závažné nežádoucí účinky zahrnující reverzibilní encefalopatii (porucha vědomí zahrnující zmatenost, halucinace, stupor a kóma), myoklonus, křeče (včetně nekonvulzivního status epilepticus) a/nebo renální selhání se objevily u geriatrických pacientů s renální insuficiencí v důsledku podání obvyklé dávky cefepimu (viz bod 4.8).

### **Zvláštní opatření pro použití**

#### Průjem spojený s infekcí *Clostridium difficile* (CDAD)

Průjem spojený s infekcí *Clostridium difficile* (CDAD) byl hlášen při použití téměř všech antibakteriálních látek, včetně cefepimu, a jeho závažnost může být od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Na CDAD je třeba myslet u všech pacientů, u kterých se v souvislosti s podáním antibiotik objevil průjem. Je nutná důkladná zdravotní anamnéza, protože případ CDAD byl hlášen až dva měsíce po podání antibakteriálních látek. Pokud je podezření na CDAD nebo je tato diagnóza potvrzena, probíhající léčba antibiotiky musí být ukončena, není-li účinná proti *C. difficile*.

#### Antibakteriální účinnost cefepimu

Vzhledem ke svému relativně omezenému spektru antibakteriální aktivity není cefepim vhodný pro léčbu některých typů infekcí, pokud není patogen již dokumentován a pokud není známo, že je citlivý k cefepimu nebo pokud neexistuje velmi vysoké podezření, že by nejpravděpodobnější patogen(y) byl(y) vhodné k léčbě cefepimem (viz bod 5.1).

Podobně jako jiná antibiotika může použití cefepimu způsobit přerůstání necitlivých mikroorganismů. Pokud se v průběhu léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout příslušná opatření.

#### Interference se sérologickými testy

U pacientů léčených cefepimem dvakrát denně byl popsán pozitivní výsledek Coombsova testu bez důkazů

o hemolýze.

Cefalosporinová antibiotika mohou vyvolat falešně pozitivní reakci na glukózu v moči s testy redukce mědi (Benediktův nebo Fehlingův roztok nebo tablety Clinitest), ale ne s testy na bázi enzymů (glukózooxidáza) pro průkaz glykosurie. Proto se doporučuje použít testy glukózy založené na enzymatických reakcích glukózooxidázy.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakce.

Případy positivity Coombsova testu bez důkazu hemolýzy byly zjištěny u pacientů léčených cefepimem dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.8).

Výsledek stanovení glukózy z moči může být falešně pozitivní, proto se doporučuje glukózo-oxidázová metoda (viz body 4.4 a 4.8).

Souběžná léčba bakteriostatickými antibiotiky může interferovat s působením beta-laktamových antibiotik.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

V reprodukčních studiích na myších, potkanech a králících nebylo zjištěno žádné poškození plodu, nicméně nejsou k dispozici žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Vzhledem k tomu, že reprodukční studie u zvířat nejsou vždy prediktivní pro odpověď u člověka, měl by se tento lék používat během těhotenství pouze v případě, že je to jednoznačně nutné.

##### Kojení

Cefepim se vylučuje do lidského mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích. Je třeba opatrnosti, pokud se cefepim podává kojícím ženám. Kojenec se pak má důkladně monitorovat.

##### Fertilita

Nebyla pozorována žádná porucha fertility u potkanů, myší nebo králíků. Neexistují žádné údaje o vztahu mezi použitím cefepimu u člověka a ovlivněním fertility.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky léčivého přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly hodnoceny. Možné nežádoucí reakce, jako je změna stavu vědomí, závratě, zmatenost nebo halucinace, však mohou změnit schopnost řídit a používat stroje (viz body 4.4 a 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány do následujících kategorií dle třídy orgánových systémů, MedDRA terminologie a MedDRA frekvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

#### Tabulka: Nežádoucí účinky hlášené během klinické nebo postmarketingové zkušenosti

| Třída orgánového systému                   | Frekvence   | MedDRA terminologie  |
|--|-------------|--|
| <i>Infekce a infestace</i>                 | Méně časté  | Orální kandidóza, vaginální infekce  |
|  | Vzácné      | Kandidóza  |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> | Velmi časté | Pozitivní Coombsův test  |
|  | Časté       | Prodloužený protrombinový čas, prodloužený parciální tromboplastinový čas, anémie, eozinofilie |

|  |            |  |
|--|------------|--|
|  | Méně časté | Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie   |
|  | Není známo | Aplastická anémie <sup>a</sup> , hemolytická anémie <sup>a</sup> , agranulocytóza                                      |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                | Vzácné     | Anafylaktická reakce, angioedém  |
|  | Není známo | Anafylaktický šok  |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>              | Není známo | Falešně pozitivní nález glukózy v moči   |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                     | Není známo | Stav zmatenosti, halucinace  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                 | Méně časté | Bolesti hlavy  |
|  | Vzácné     | Křeče, parestezie, dysgeuzie, závratě  |
|  | Není známo | Kóma, stupor, encefalopatie, změna stavu vědomí, myoklonus   |
| <b>Cévní poruchy</b>                             | Časté      | Flebitida v místě aplikace infuze  |
|  | Vzácné     | Vazodilatace   |
|  | Není známo | Hemoragie <sup>a</sup>   |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální</b>        | Vzácné     | Dyspnoe  |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                | Časté      | Průjem   |
|  | Méně časté | Pseudomembranózní kolitida, kolitida, nauzea, zvracení   |
|  | Vzácné     | Bolesti břicha, zácpa  |
|  | Není známo | Gastrointestinální onemocnění  |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>            | Časté      | Zvýšení koncentrace alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy, snížení koncentrace bilirubinu v krvi           |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>              | Časté      | Vyrážka  |
|  | Méně časté | Erytém, urtikarie, pruritus  |
|  | Není známo | Toxická epidermální nekrolýza <sup>a</sup> , Stevens-Johnsonův syndrom <sup>a</sup> , erythema multiforme <sup>a</sup> |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>            | Méně časté | Zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v krvi   |
|  | Není známo | Selhání ledvin, toxická nefropatie <sup>a</sup>  |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>      | Vzácné     | Genitální pruritus   |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> | Časté      | Reakce v místě aplikace infuze, bolesti v místě injekce, zánět v místě injekce   |
|  | Méně časté | Teploty, zánět v místě infuze  |
|  | Vzácné     | Zimnice  |
| <b>Vyšetření</b>                                 | Časté      | Zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy  |

<sup>a</sup> Nežádoucí účinky obecně akceptované jako související s jinými látkami v této třídě.

## Pediatric

Bezpečnostní profil cefepimu u kojenců a dětí je podobný jako u dospělých. Nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s podáváním cefepimu v klinických studiích byla vyrážka.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

#### 4.9 Předávkování

Při závažném předávkování, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, pomůže hemodialýza odstranit cefepim z organismu. Peritoneální dialýza není účinná. Náhodné předávkování se objevilo při podávání vysokých dávek pacientům s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4). Příznaky předávkování zahrnují encefalopatii (poruchy vědomí včetně zmatenosti, halucinací, stuporu a kómatu), myoklonii, záchvaty křečí (viz bod 4.8).

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cefalosporiny IV. generace  
ATC kód: J01DE01

##### Mechanismus účinku:

Mechanismus účinku cefepimu je založen na inhibici syntézy buněčné stěny (v růstové fázi) v důsledku inhibice proteinů vázajících penicilin (PBP), například transpeptidáz. To vede k baktericidnímu působení.

##### Vztah FK/FD

Doba, po kterou koncentrace léčiva během dávkovacího intervalu převyšuje minimální inhibiční koncentraci ( $T > MIC$ ), odpovídá farmakokineticko-farmakodynamickému měření (FK/FD), které nejlépe koreluje s *in vivo* aktivitou cefepimu.

Cíl má být vybrán tak, aby byl spojen s minimálně 1 log zabitím. Pro dosažení účinnosti je požadováno udržení alespoň 60–70% hodnoty  $T > MIC$  ve většině případů. U velmi závažných infekcí (imunokompromitovaní pacienti) je žádoucí dosažení co nejvyšších hodnot  $T > MIC$ , dokonce až 100 %. (poznámka: Tedy udržení sérových koncentrací léčiva nad MIC po celou dobu dávkovacího intervalu).

##### Mechanismus rezistence

Cefepim má nízkou afinitu pro chromozomálně kódované beta-laktamázy a je vysoce rezistentní na hydrolýzu většinou beta-laktamáz.

Bakteriální rezistence na cefepim může být důsledkem jednoho nebo více z následujících mechanismů:

- snížená afinita k PBP pro cefepim,
- produkce beta-laktamáz, které jsou schopny hydrolyzovat efektivně cefepim (například několik chromozomálně zprostředkovaných beta-laktamáz s rozšířeným spektrem),
- impermeabilita zevní membrány, která omezuje přístup cefepimu k PBP u gramnegativních organismů,
- efluxní pumpy pro léčivé látky.

Existuje částečná nebo kompletní zkřížená rezistence mezi cefepimem a dalšími cefalosporiny a peniciliny.

Hodnocení cefepimu se provádí pomocí standardních dilučních sérií. Následující minimální inhibiční koncentrace byly stanoveny pro citlivé a rezistentní kmeny:

Hraniční hodnoty EUCAST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti) (2018-01-01)

| Patogen                                  | Citlivý                    | Rezistentní           |
|--|----------------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                | $\leq 1 \text{ mg/l}$      | $> 4 \text{ mg/l}$    |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                  | $\leq 8 \text{ mg/l}^1$    | $> 8 \text{ mg/l}$    |
| <i>Staphylococcus</i> spp.               | poznámka <sup>2</sup>      | poznámka <sup>2</sup> |
| <i>Streptococcus</i> skupina A, B, C a G | poznámka <sup>3</sup>      | poznámka <sup>3</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>          | $\leq 1 \text{ mg/l}^4$    | $> 2 \text{ mg/l}$    |
| Viridující streptokoky                   | $\leq 0,5 \text{ mg/l}$    | $> 0,5 \text{ mg/l}$  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>            | $\leq 0,25 \text{ mg/l}^4$ | $> 0,25 \text{ mg/l}$ |

|  |          |          |
|--|----------|----------|
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                 | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| FK/FD hraniční hodnoty (nesouvisející s druhem) <sup>5</sup> | ≤ 4 mg/l | > 8 mg/l |

- Hraniční hodnoty se týkají vysokodávkové terapie, viz tabulku dávkování.
- Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je odvozena z citlivosti cefoxitinu, výjimkou jsou léčiva cefixim, ceftazidim, ceftazidim/avibaktam, ceftibuten a ceftolozan/tazobaktam, které nemají stanoveny hraniční hodnoty a nemají se používat pro léčbu stafylokokových infekcí. Některé kmeny *S. aureus* rezistentní na meticilin jsou citlivé na ceftarolin a ceftobiprol. Izoláty kmenů citlivých na meticilin mohou být citlivé na ceftarolin bez nutnosti dalšího testování. Izoláty kmenů citlivých na meticilin mohou být citlivé na ceftobiprol bez nutnosti dalšího testování
- Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G na cefalosporiny je odvozena z citlivosti benzylpenicilinu.

### Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných kmenů lišit geograficky a v čase a jsou nutné lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je nutné vyhledat radu odborníka, pokud je lokální prevalence rezistence známá a použití léku minimálně u některých typů infekcí je problematické.

Cefepim je obvykle účinný proti následujícím mikroorganismům *in vitro* (stav k prosinci 2012).

|   |
|---|
| <b>Obecně citlivé druhy</b>   |
| <b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>                          |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)                         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (včetně kmenů rezistentních na penicilin) ° |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> °   |
| <b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</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>Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence</b>                 |
| <b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</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>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</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>Přirozeně rezistentní druhy</b>  |
| <b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>                          |
| <i>Enterococcus</i> spp.  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin rezistentní)                        |
| <b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>                          |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   |

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>Anaerobní mikroorganismy</b> |
| <i>Bacteroides fragilis</i>     |
| <i>Clostridium difficile</i>    |
| <b>Jiné mikroorganismy</b>      |
| <i>Chlamydia</i> spp.           |
| <i>Chlamydophila</i> spp.       |
| <i>Legionella</i> spp.          |
| <i>Mycoplasma</i> spp.          |

- ° V době publikování této tabulky nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. Citlivost se uvádí v primární literatuře, ve standardní praxi a v terapeutických doporučeních.
- + Výskyt rezistence dosahuje více než 50 % v minimálně jednom regionu.
- % Kmeny s beta-laktamázi s rozšířeným spektrem (ESBL) jsou vždy rezistentní.
- <sup>3</sup> V ambulantním provozu je výskyt rezistence < 10 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti cefepimu jsou lineární v rámci rozsahu dávkování od 250 mg do 2 g i.v.; neliší se s ohledem na délku trvání léčby.

### Absorpce

Po intravenózním podání 2 g po dobu 30 minut zdravým dobrovolníkům byly vrcholové plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) 126–193 µg/ml.

### Distribuce

Cefepim se dobře distribuuje v tělesných tekutinách a tkáních. V rozmezí od 250 mg do 2 g se relativní tkáňová distribuce cefepimu neliší v souvislosti s podávanou dávkou. Průměrný distribuční objem ustáleného stavu je 18 litrů. Nejsou důkazy o jakékoli akumulaci u zdravých subjektů, kterým byly podány dávky do 2 g i.v. při 8hodinových intervalech v průběhu 9 dnů. Vazba cefepimu na sérové proteiny je < 19 % a není závislá na sérových koncentracích. Průměrný poločas eliminace je asi 2 hodiny.

### Biotransformace

Cefepim je metabolizován pouze v malé míře. Primární močový metabolit je N-methylpyrrolidin-oxid, terciární amin, a představuje asi jen 7 % dávky.

### Eliminace

Průměrná celotělová clearance je 120 ml/min. Průměrná renální clearance cefepimu je 110 ml/min. To ukazuje, že se cefepim téměř výlučně eliminuje prostřednictvím renálních mechanismů, zejména glomerulární filtrací. Močové vstřebávání nezměněného cefepimu je asi 85 % dávky, což vede k vysokým močovým koncentracím cefepimu. Po intravenózním podání 500 mg cefepimu nebyl cefepim již detekovatelný po 12 hodinách v plazmě a po 16 hodinách v moči.

### *Starší pacienti*

Distribuce cefepimu byla hodnocena u starších mužů a žen (> 65 let). Bezpečnost a účinnost u starších pacientů je srovnatelná s dospělými pacienty, zatímco mírné prodloužení poločasu eliminace a nižší hodnoty renální clearance byly pozorovány u starších pacientů. Úprava dávky je nutná, pokud je současně přítomna porucha funkce ledvin (viz bod 4.2. – Dávkování a způsob podání „Dospělí s poruchou funkce ledvin“ a 4.4. – Zvláštní upozornění a opatření pro použití „Starší pacienti“).

### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika s ohledem na jednotlivé a vícenásobné dávky cefepimu byla hodnocena u pacientů ve věku mezi 2 měsíci a 16 roky, kteří dostávali dávky 50 mg/kg podaných prostřednictvím i.v. infuze. Více dávek bylo podáváno každých 8 nebo 12 hodin po dobu alespoň 48 hodin.

Průměrné plazmatické koncentrace cefepimu po první dávce byly podobné koncentracím v ustáleném stavu a při podání dalších dávek byla pozorována mírná akumulace.

Hodnoty dalších farmakokinetických parametrů u kojenců a dětí stanovené po první dávce a v ustáleném

stavu se neliší, a to bez ohledu na plán dávkování (každých 12 hodin nebo každých 8 hodin). Nebyly žádné rozdíly ve farmakokinetických hodnotách mezi pacienty různých věkových skupin ani mezi muži a ženami. Po podání jedné i.v. dávky byla průměrná celotělová clearance 3,3 ml/min/kg a distribuční objem byl 0,3 l/kg. Celkový průměrný poločas eliminace byl 1,7 hodiny. Podíl cefepimu zjištěného v nezměněné formě v moči byl 60,4 % podané dávky a renální clearance byla hlavní cestou eliminace s průměrnou hodnotou 2,0 ml/min/kg.

#### *Porucha funkce ledvin*

Studie u pacientů s různým stupněm renální insuficience ukázaly významné prodloužení poločasu eliminace. Existuje lineární vztah mezi individuální tělesnou clearance a clearance kreatininu s poruchou funkce ledvin. Průměrný poločas eliminace u dialyzovaných pacientů je 13 hodin (hemodialýza) a 19 hodin pro kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu.

#### *Porucha funkce jater*

Při jednorázovém podání 1 g je kinetika cefepimu u pacientů s cystickou fibrózou a jaterní dysfunkcí nezměněná. Proto není nutná žádná úprava dávky.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

I když nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech hodnotící karcinogenní potenciál, hodnocení *in vivo* a *in vitro* ukázalo, že cefepim není genotoxický.

Studie na zvířatech ukázaly, že denní dávky do 10násobku doporučené dávky u člověka nemají žádný přímý vliv nebo nepřímé škodlivé účinky na reprodukci, embryonální nebo fetální vývoj, dobu gestace nebo perinatální či postnatální vývoj.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Arginin.

Cefepim Noridem je sterilní směs monohydrátu cefepim-dihydrochloridu a argininu. Arginin se přidává v množství přibližně 725 mg/g cefepimu, aby se udrželo pH vytvořeného roztoku v rozmezí 4,0 a 6,0.

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Cefepim Noridem, stejně jako většina beta-laktamových antibiotik, se nemá mísit s roztokem metronidazolu, vankomycinu, gentamicinu, tobramycin-sulfátu nebo netilmicin-sulfátu kvůli fyzické nebo chemické inkompatibilitě. Pokud je indikována souběžná léčba přípravkem Cefepim Noridem, každé z těchto antibiotik má být podáno odděleně.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

Rekonstituovaný roztok musí být použit okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku byla prokázána po dobu 7 dnů při uchovávání při teplotě 2–8 °C nebo 24 hodin při uchovávání při teplotě 23 °C –27 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba použitelnosti a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být delší než 24 hodin při 2–8 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání po rekonstituci/ naředění viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý až bledě žlutý prášek ve skleněné injekční lahvičce.

Injekční lahvičky ze skla třídy III uzavřené zátkou z pryže typu II a těsnícím aluminiovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Přípravek je dodáván v balení obsahujícím 1, 10 nebo 50 injekčních lahviček.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Příprava roztoku pro intravenózní injekci

Obsah lahvičky se rozpustí v 10 ml rozpouštědla tak, jak je uvedeno v tabulce níže. Připravený roztok se aplikuje pomalou injekcí během 3–5 minut buď přímo do žíly, nebo přímo do kanyly infuzního systému, zatímco pacient dostává infuzi s kompatibilním intravenózním roztokem.

### Příprava roztoku pro intravenózní infuzi

Pro intravenózní infuzi rozpustíte 1 g nebo 2 g cefepimu, jak je uvedeno výše pro přímé intravenózní podání, a přidejte požadované množství výsledného roztoku do nádoby s jedním z kompatibilních intravenózních roztoků. Připravený roztok by se měl podávat po dobu asi 30 minut.

Následující tabulka obsahuje pokyny pro rekonstituci:

| Dávkování a způsob podání | Přidané rozpouštědlo (ml) | Přibližný výsledný objem (ml) | Přibližná koncentrace cefepimu (mg/ml) |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|--|
| <b>Intravenózně</b>       |                           |                               |  |
| Injekční lahvička 1 g     | 10                        | 11,4                          | 90                                     |
| Injekční lahvička 2 g     | 10                        | 12,8                          | 160                                    |

### Kompatibilita s intravenózními roztoky

Přípravek Cefepim Noridem je kompatibilní při koncentracích mezi 1 a 40 mg/ml s následujícími intravenózními roztoky pro infuzi:

- 0,9% roztok chloridu sodného,
- 5% roztok glukózy,
- voda pro injekci.

Rekonstituce nebo ředění se má provádět za aseptických podmínek. Přidejte doporučený objem rekonstituovaného roztoku a jemně protřepejte, dokud se obsah lahvičky zcela nerozpustí.

Pouze pro jedno použití. Veškerý zbývající roztok je třeba vyhodit.

Poznámka: Parenterální přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic. Pokud jsou přítomny v roztoku, nepoužívejte jej.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Ltd, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, Nicosia 1065, Kypr

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Cefepim Noridem 1 g: 15/239/17-C

Cefepim Noridem 2 g: 15/240/17-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 10. 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 10. 2018