

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefepím Noridem 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Cefepím Noridem 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 g cefepímu vo forme 1,189 g monohydrátu cefepímiudichloridu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 g cefepímu vo forme 2,378 g monohydrátu cefepímiudichloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely až svetložltý jemný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefepím Noridem je indikovaný na liečbu závažných infekcií, ktoré sú uvedené nižšie a sú spôsobené patogénmi citlivými na cefepím (pozri časti 4.4 a 5.1).

U dospelých a detí starších ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou > 40 kg:

- pneumónia
- komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
- komplikované intraabdominálne infekcie
- peritonitída v súvislosti s dialýzou u pacientov podstupujúcich CAPD (kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza).

U dospelých:

- akútne infekcie žlčových ciest.

U detí vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg:

- pneumónia
- komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
- bakteriálna meningitída (pozri časť 4.4).

Liečba pacientov s bakterémiou, ku ktorej došlo v súvislosti s ktoroukoľvek z hore uvedených infekcií, alebo ak existuje podozrenie, že je s niektorou z nich spájaná.

Cefepím môže byť použitý v empirickej liečbe dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov s febrilnou neutropéniou, u ktorej je podozrenie, že bola spôsobená bakteriálnou infekciou. U pacientov s vysokým rizikom závažných infekcií (napr. u pacientov s nedávnou transplantáciou kostnej drene, prítomnou hypotenziou, základnou hematologickou malignitou alebo závažnou či dlhodobou neutropéniou) môže byť monoterapia antibakteriálnymi liečivami nevhodná. Na podporu účinnosti monoterapie cefepímom u týchto pacientov neexistujú

dostatočné údaje. S ohľadom na individuálny rizikový profil pacienta môže byť vhodná kombinovaná terapia aminoglykozidovými alebo s glykopeptidovými antibiotikami.

Cefepím má byť podávaný súbežne s inými antibakteriálnymi liečivami, ak možný rozsah kauzálnych baktérií nespadá do spektra jeho účinnosti.

Je potrebné zohľadniť oficiálne odporúčania, ktoré sa týkajú vhodného používania antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Po rekonštitúcii môže byť cefepím podávaný intravenózne ako pomalá injekcia počas 3 až 5 minút alebo ako krátka infúzia počas asi 30 minút.

Dávkovanie a spôsob podávania sa riadia druhom a závažnosťou infekcie, citlivosťou patogénov, funkciou obličiek a celkovým zdravotným stavom pacienta.

Dávkovanie u pacientov s normálnou funkciou obličiek:

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou >40 kg (približne starší ako 12 rokov):

Jednorazové dávky a časový interval dávkovania	
Závažné infekcie: - bakterémia - pneumónia - komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy) - akútne infekcie žlčových ciest.	Veľmi závažné infekcie: - komplikované intraabdominálne infekcie - empirická liečba pacientov s febrilnou neutropéniou.
2,0 g každých 12 hodín	2,0 g každých 8 hodín

Dojčatá a deti (vo veku od 1 mesiaca do 12 rokov a/alebo s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg, s normálnou funkciou obličiek)

Jednorazové dávky (mg/kg telesnej hmotnosti), časový interval dávkovania a dĺžka liečby		
	Závažné infekcie: - pneumónia - komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)	Veľmi závažné infekcie: - bakterémia - bakteriálna meningitída - empirická liečba pacientov s febrilnou neutropéniou
<i>Deti staršie ako 2 mesiace s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg</i>	50 mg/kg každých 12 hodín <i>Závažnejšie infekcie:</i> 50 mg/kg každých 8 hodín počas 10 dní	50 mg/kg každých 8 hodín počas 7–10 dní
<i>Dojčatá vo veku 1 až 2 mesiace</i>	30 mg/kg každých 12 hodín <i>Závažnejšie infekcie:</i> 30 mg/kg každých 8 hodín počas 10 dní	30 mg/kg každých 8 hodín počas 7–10 dní

Skúsenosti u dojčiat mladších ako 2 mesiace sú obmedzené. Odporúčania na dávkovanie 30 mg/kg každých 12 alebo 8 hodín boli odvodené z farmakokinetických údajov u detí starších ako 2 mesiace a sú považované za vhodné pre dojčatá vo veku 1 až 2 mesiace.

Pre deti s telesnou hmotnosťou > 40 kg sú vhodné odporúčané dávkovania pre dospelých.

Pre pacientov starších ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg sú vhodné odporúčané dávkovania pre mladších pacientov s telesnou hmotnosťou < 40 kg.

Maximálna odporúčaná denná dávka pre dospelých 2 g každých 8 hodín sa nesmie prekročiť.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa dávka cefepímu má upraviť tak, aby sa kompenzovala nižšia rýchlosť renálnej eliminácie.

Dospelí a dospievajúci (>12 rokov a s telesnou hmotnosťou nad 40 kg):

Pre pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka cefepímu 2,0 g.

V nasledujúcej tabuľke je uvedená následná udržiavacia dávka:

Klírens kreatinínu [ml/min]	Odporúčaná udržiavacia dávka:	
	Jednorazové dávky a časový interval dávkovania	
	<i>Závažné infekcie:</i> - bakterémia - pneumónia - komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy) - akútne infekcie žlčových ciest.	<i>Veľmi závažné infekcie:</i> - komplikované intraabdominálne infekcie - empirická liečba pacientov s febrilnou neutropéniou.
> 50 (zvyčajná dávka, nevyžaduje sa žiadna úprava)	2 g každých 12 h	2 g každých 8 h
30–50	2 g každých 24 h	2 g každých 12 h
11–29	1 g každých 24 h	2 g každých 24 h
≤ 10	0,5 g každých 24 h	1 g každých 24 h

Pacienti na dialýze:

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa približne 68 % z celkového množstva cefepímu, ktoré sa nachádza v tele na začiatku dialýzy, eliminuje v priebehu 3 hodín dialýzy. Farmakokinetické modelovanie naznačuje, že u týchto pacientov je potrebné zníženie dávky. Odporúča sa nasledujúce dávkovanie:

Prvá nasycovacia dávka 1 g v prvý deň liečby cefepímom a následne 500 mg za deň s výnimkou febrilnej neutropénie, pri ktorej je odporúčaná dávka 1 g denne.

V dňoch dialýzy sa má cefepím podávať až po ukončení dialýzy. Ak to je možné, cefepím sa má podávať každý deň v rovnakom čase.

U pacientov podstupujúcich kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD) sa odporúča nasledujúce dávkovanie:

- 1 g cefepímu každých 48 hodín v prípade závažných infekcií (bakterémia, pneumónia, komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy), akútna infekcia žlčových ciest)
- 2 g cefepímu každých 48 hodín v prípade veľmi závažných infekcií (abdominálne infekcie, peritonitída, empirická liečba pacientov s febrilnou neutropéniou)

Dojčatá vo veku od 1 mesiaca a deti do 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg

Dávka 50 mg/kg pre pacientov vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov (pozri časť 5.2) a dávka 30 mg/kg pre dojčatá vo veku 1 až 2 mesiace je porovnateľná s dávkou 2 g u dospelých, vrátane rovnakého predĺženia časových intervalov dávkovania, ako je uvedené v tabuľke nižšie.

Deti vo veku od 2 mesiacov do telesnej hmotnosti 40 kg (približne 12 rokov)

Jednorazové dávky (mg/kg telesnej hmotnosti) a časový interval dávkovania		
Klírens kreatinínu [ml/min]	<i>Závažné infekcie</i> - pneumónia - komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)	<i>Veľmi závažné infekcie</i> - bakterémia - bakteriálna meningitída - empirická liečba pacientov s febrilnou neutropéniou

> 50 (zvyčajná dávka, nevyžaduje sa žiadna úprava)	50 mg/kg každých 12 h	50 mg/kg každých 8 h
30–50	50 mg/kg každých 24 h	50 mg/kg každých 12 h
11–29	25 mg/kg každých 24 h	50 mg/kg každých 24 h
≤ 10	12,5 mg/kg každých 24 h	25 mg/kg každých 24 h

Dojčatá vo veku 1 až 2 mesiace

Jednorazové dávky (mg/kg telesnej hmotnosti) a časový interval dávkovania		
Klírens kreatinínu [ml/min]	<i>Závažné infekcie</i> - pneumónia - komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)	<i>Veľmi závažné infekcie</i> - bakterémia - bakteriálna meningitída - empirická liečba pacientov s febrilnou neutropéniou
> 50 (zvyčajná dávka, nevyžaduje sa žiadna úprava)	30 mg/kg každých 12 h	30 mg/kg každých 8 h
30–50	30 mg/kg každých 24 h	30 mg/kg každých 12 h
11–29	15 mg/kg každých 24 h	30 mg/kg každých 24 h
≤ 10	7,5 mg/kg každých 24 h	15 mg/kg každých 24 h

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Starší pacienti:

Vzhľadom k tomu, že u starších pacientov je zvýšené riziko zníženej funkcie obličiek, dávkovanie sa má zvoliť s opatnosťou a má sa monitorovať funkcia obličiek pacienta. Úprava dávkovania sa odporúča, ak je funkcia obličiek znížená (pozri časť 4.4).

Dĺžka liečby:

Zvyčajná dĺžka liečby je 7 až 10 dní. Vo všeobecnosti platí, že cefepím nemá byť podávaný menej ako 7 dní a dlhšie ako 14 dní v jednom liečebnom cykle. Pre empirickú liečbu febrilnej neutropénie je zvyčajná dĺžka liečby 7 dní alebo dotedy, kým sa neutropénia neupraví.

Spôsob podávania:

Po vhodnej rekonštitúcii môže byť cefepím podávaný prostredníctvom **priamej intravenózne inžekcie** počas 3 až 5 minút alebo môže byť zavedený do kanyly systému na podávanie lieku, zatiaľ čo pacient dostáva kompatibilnú i.v. tekutinu, alebo prostredníctvom **intravenózne inžúzie** počas 30 minút. Nekompatibility a pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časti 6.2 a 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Cefepím je kontraindikovaný u pacientov, ktorí mali v minulosti hypersenzitívne reakcie na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1, na ktorúkoľvek triedu cefalosporínových antibiotík, penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká (monobaktámy a karbapenémy). Vzhľadom k obsahu L-arginínu je tento liek ďalej kontraindikovaný u pacientov s hypersenzitivitou na L-arginín a u pacientov s acidózou. Preto sa odporúča opatnosť v prípade hyperkaliémie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**Upozornenia**Hypersenzitívne reakcie

Rovnako ako u všetkých betalaktámových antibiotík, aj u tohto lieku boli hlásené závažné a občas fatálne hypersenzitívne reakcie.

Pred začatím liečby sa má vykonať starostlivé skúmanie, aby sa zistilo, či mal pacient v minulosti hypersenzitívne reakcie na cefepím, betalaktámové antibiotiká alebo iné lieky. V 10 % týchto prípadov existuje skrížená reakcia medzi hypersenzitivitou na penicilín a cefalosporíny.

Cefepím sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou astmy alebo sklonom k alergiám. Počas prvého podania lieku musí byť pacient pozorne sledovaný.

V prípade závažných hypersenzitívnych reakcií musí byť liečba cefepímom okamžite prerušená a musí sa zahájiť adekvátne okamžitá liečba. Závažné hypersenzitívne reakcie si môžu vyžadovať liečbu adrenalinom (epinefrinom) a inú podpornú liečbu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) alebo inými stavmi, ktoré môžu ohroziť funkciu obličiek, sa má dávkovanie cefepímu upraviť tak, aby sa kompenzovala nižšia rýchlosť renálnej eliminácie. Vzhľadom k tomu, že u pacientov s renálnou insuficienciou alebo inými stavmi, ktoré môžu ohroziť funkciu obličiek, môže pri zvyčajných dávkach dôjsť k vysokým a predĺženým sérovým koncentráciám antibiotík, sa udržiavacia dávka má znížiť, ak je cefepím podávaný týmto pacientom. Pokračovacia dávka sa má určiť podľa stupňa poškodenia obličiek, závažnosti infekcie a citlivosti kauzálnych mikroorganizmov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce závažné nežiaduce účinky: reverzibilná encefalopatia (poruchy vedomia vrátane zmätenosti, halucinácií, strnulosti a kómy), myoklónia, epileptické záchvaty (vrátane nekonvulzívneho status epilepticus), a/alebo zlyhanie obličiek (pozri časť 4.8). Väčšina prípadov bola zaznamenaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostávali dávky cefepímu vyššie ako odporúčané dávky.

Vo všeobecnosti platí, že príznaky neurotoxicity vymizli po vysadení cefepímu a/alebo po hemodialýze, avšak niektoré prípady mali smrteľné následky.

Ak sa spolu s cefepímom podávajú lieky s nefrotoxickým potenciálom, ako sú aminoglykozidy a silné diuretiká, má sa dôkladne sledovať funkcia obličiek.

Použitie u starších pacientov

Z viac než 6 400 dospelých pacientov liečených cefepímom v klinických štúdiách bolo 35 % pacientov starších ako 65 rokov a 16 % bolo starších ako 75 rokov. V klinických štúdiách, v ktorých dostávali starší pacienti zvyčajnú odporúčanú dávku pre dospelých, bola klinická účinnosť a bezpečnosť porovnateľná s klinickou účinnosťou a bezpečnosťou u negeriatrických dospelých pacientov, pokiaľ pacienti nemali renálnu insuficienciu. V porovnaní s mladšími pacientmi došlo k miernemu predĺženiu polčasu eliminácie a zníženiu hodnoty renálneho klírensu. Ak je funkcia obličiek znížená, odporúča sa úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2).

Je známe, že cefepím sa vylučuje hlavne obličkami a tým pádom riziko toxických reakcií na tento liek môže byť vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pretože u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, stanovenie dávky si vyžaduje zvýšenú opatrnosť a má sa sledovať funkcia obličiek (pozri časti 4.8 a 5.2). U geriatrických pacientov s renálnou insuficienciou, ktorým sa podávali zvyčajné dávky cefepímu, sa vyskytli závažné nežiaduce udalosti zahŕňajúce reverzibilnú encefalopatiu (poruchy vedomia vrátane zmätenosti, halucinácií, strnulosti a kómy), myoklónia, epileptické záchvaty (vrátane nekonvulzívneho status epilepticus) a/alebo zlyhanie obličiek (pozri časť 4.8).

Osobitné opatrenia pri používaní

Hnačka spôsobená *Clostridium difficile* (CDAD)

Hnačka spôsobená *Clostridium difficile* (CDAD) bola hlásená pri používaní takmer všetkých antibiotík, vrátane cefepímu, a jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. CDAD sa musí zohľadniť u všetkých pacientov s hnačkou po použití antibiotík. Je potrebná dôkladná lekárska anamnéza, pretože výskyt CDAD bol hlásený po viac ako dvoch mesiacoch od podania antibiotík. V prípade podozrenia na CDAD alebo ak sa CDAD potvrdí, môže byť potrebné prerušiť prebiehajúcu antibiotickú liečbu, ktorá nie je cieleňá priamo proti *C. difficile*.

Antibakteriálny účinok cefepímu

Vzhľadom na relatívne obmedzené spektrum antibakteriálneho účinku, cefepím nie je vhodný na liečbu niektorých typov infekcií, pokiaľ nie je patogén už zdokumentovaný a je známe, že je citlivý alebo existuje veľmi vysoké podozrenie, že najpravdepodobnejší patogén (y) je vhodný na liečbu cefepímom (pozri časť 5.1).

Rovnako ako pri iných antibiotikách môže použitie cefepímu viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Ak počas terapie dôjde k superinfekcii, majú sa prijať vhodné opatrenia.

Ovplyvnenie sérologických testov

Pozitívny Coombsov test, bez dôkazu o hemolýze, bol zaznamenaný u pacientov používajúcich cefepím dvakrát denne.

Cefalosporínové antibiotiká môžu vyvolať falošne pozitívny test na prítomnosť glukózy v moči pri použití testov na báze redukcie medi (Benediktov alebo Fehlingov roztok alebo s Clinitest tabletami), ale nie pri použití testov na báze enzýmov (glukózooxidáza) pre glykozúriu. Z tohto dôvodu sa odporúča používať glukózové testy na báze enzymatických reakcií glukózooxidázy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Pozitívny Coombsov test bez hemolýzy bol zaznamenaný u pacientov používajúcich cefepím dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 4.8).

Výsledok stanovenia prítomnosti glukózy v moči môže byť falošne pozitívny a preto sa odporúča metóda na báze glukózooxidázy (pozri časti 4.4 a 4.8).

Súbežná liečba s bakteriostatickými antibiotikami môže interferovať s účinkom betalaktámových antibiotík.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie na myšiach, potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne poškodenie plodu, avšak u gravidných žien neboli vykonané žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie. Vzhľadom k tomu, že reprodukčné štúdie na zvieratách nepredpokladajú vždy rovnakú reakciu u ľudí, tento liek sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Dojčenie

Cefepím sa vylučuje do ľudského materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách. Ak je cefepím podávaný dojčiacim ženám, je potrebná opatrnosť a dojča musí byť starostlivo sledované.

Fertilita

U potkanov, myši ani králikov nebolo pozorované zhoršenie fertility. O vplyve cefepímu na ľudskú fertilitu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinky lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje neboli skúmané.

Možné nežiaduce účinky, ako je zmenený stav vedomia, závraty, stav zmätenosti alebo halucinácie, však môžu ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú rozdelené do nasledujúcich kategórií podľa triedy orgánového systému, terminológie MedDRA a frekvencií MedDRA: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej

časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka: Nežiaduce udalosti hlásené v priebehu klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Terminológia MedDRA
<i>Infekcie a nákazy</i>	Menej časté Zriedkavé	Orálna kandidóza, vaginálna infekcia Kandidóza
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Veľmi časté Časté Menej časté Neznáme	Pozitívny Coombsov test Predĺžený protrombínový čas, predĺžený parciálny tromboplastínový čas, anémia, eozinofília Trombocytopenia, leukopenia, neutropenia Aplastická anémia ^a , hemolytická anémia ^a , agranulocytóza
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Zriedkavé Neznáme	Anafylaktická reakcia, angioedém Anafylaktický šok
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Neznáme	Falošne pozitívny test na stanovenie prítomnosti glukózy v moči
<i>Psychické poruchy</i>	Neznáme	Stav zmätenosti, halucinácie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Menej časté Zriedkavé Neznáme	Bolesť hlavy Kŕče, parestézia, dysgeúzia, závraty Kóma, stupor, encefalopatia, zmenený stav vedomia, myoklónia
<i>Poruchy ciev</i>	Časté Zriedkavé Neznáme	Flebitída v mieste vpichu Vazodilatácia Hemorágia ^a
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Zriedkavé	Dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté Menej časté Zriedkavé Neznáme	Hnačka Pseudomembranózna kolitída, kolitída, nauzea, zvracanie Bolesti brucha, zápcha Poruchy gastrointestinálneho traktu
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté Menej časté Neznáme	Vyrážka Erytém, urtikária, pruritus Toxická epidermálna nekrolýza ^a , Stevensov-Johnsonov syndróm ^a , multiformný erytém ^a
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Menej časté Neznáme	Zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zlyhanie obličiek, toxická nefropatia ^a
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Zriedkavé	Pruritus genitálií
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté Menej časté Zriedkavé	Reakcie v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania injekcie, zápal v mieste podania injekcie Pyrexia, zápal v mieste podania infúzie Triaška

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy
---	-------	--------------------------------------

^a Nežiaduce reakcie, ktoré sú vo všeobecnosti uznávané ako súvisiace s inými zlúčeninami v liekovej triede.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil cefepímu u dojčiat a detí je podobný ako u dospelých. Najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou v súvislosti s cefepímom v klinických štúdiách bola vyrážka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade závažného predávkovania, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek, pomôže pri odstraňovaní cefepímu z tela hemodialýza; peritoneálna dialýza nie je účinná. K náhodnému predávkovaniu došlo, keď boli pacientom s poruchou funkcie obličiek podané vysoké dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Príznaky predávkovania zahŕňajú encefalopatiu (poruchy vedomia, vrátane zmätenosti, halucinácií, stuporu a kómy), myoklóniu azáchvaty (pozri časť 4.8).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Štvrtá generácia a iné cefalosporíny, ATC kód: J01DE01

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku cefepímu je založený na inhibícii syntézy bunkovej steny baktérií (v rastovej fáze) v dôsledku inhibície proteínov viažucich penicilín (PBPs), napr. transpeptidáz. Výsledkom je baktericídny účinok.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Čas, počas ktorého hladina lieku prevyšuje minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) ($fT > MIC$) je farmakokineticko-farmakodynamické meranie (PK-PD), ktoré najlepšie zodpovedá *in vivo* aktivite cefepímu. Cieľová hodnota sa má zvoliť tak, aby bola spojená s úbytkom baktérií minimálne o 1 log. Z hľadiska pravdepodobnosti dosiahnutia cieľovej hodnoty (PTA) vo väčšine analýz sa zdá byť potrebná cieľová hodnota PK-PD najmenej 60–70 % $fT > MIC$ (bakteriálna stáza). V prípade veľmi závažných infekcií (u imunokompromitovaných hostiteľov) môže byť potrebná vyššia cieľová hodnota PK-PD, až 100%.

Mechanizmus rezistencie

Cefepím má nízku afinitu k chromozomálne kódovaným betalaktamázam a je vysoko rezistentný voči hydrolýze väčšinou betalaktamázami.

Bakteriálna rezistencia na cefepím môže byť dôsledkom jedného alebo viacerých nasledujúcich mechanizmov:

- znížená afinita proteínov viažucich penicilín k cefepímu
- produkcia β -laktamáz, ktoré sú schopné efektívne hydrolyzovať cefepím (napr. viaceré β -laktamázy s rozšíreným spektrom a chromozomálne kódované β -laktamázy)
- nepriepustnosť vonkajšej membrány, ktorá zabraňuje prístupu cefepímu k proteínom viažucim penicilín v gramnegatívnych mikroorganizmoch
- efluxné pumpy pre účinné látky.

Medzi cefepímom a inými cefalosporínmi a penicilínmi je čiastočná alebo úplná skrížená rezistencia.

Testovanie cefepímu sa vykonáva pomocou série štandardných riedení. Nasledujúce minimálne inhibičné koncentrácie boli stanovené pre citlivé a rezistentné baktérie:

Hraničné hodnoty EUCAST (Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti) (2018-01-01)

Patogén	Citlivé	Rezistentné
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ²	poznámka ²
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka ³	poznámka ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Baktérie skupiny <i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Hraničné hodnoty PK/PD (nevzťahujúce sa na druh) ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- Hraničné hodnoty sa vzťahujú na liečbu s vysokými dávkami, pozri tabuľku dávkovania.
- Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny je odvodená od citlivosti na cefoxitín okrem cefixímu, ceftazidímu, ceftazidím-avibaktámu, ceftibuténu a ceftolozán-tazobaktámu, ktoré nemajú hraničné hodnoty a nemajú sa používať na stafylokokové infekcie.
Niektoré kmene *S. aureus* rezistentné na meticilín sú citlivé na ceftarolín a ceftobiprol.
Izoláty citlivé na meticilín môžu byť označené ako citlivé na ceftarolín bez ďalšieho testovania.
Izoláty citlivé na meticilín môžu byť označené ako citlivé na ceftobiprol bez ďalšieho testovania.
- Citlivosť streptokokov skupiny A, B, C a G na cefalosporíny je odvodená od citlivosti na benzylpenicilín.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie pre vybraný druh sa môže líšiť v závislosti od geografickej lokality a od času, a preto sú potrebné miestne údaje o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií.

V prípade potreby, keď je známa miestna prevalencia rezistencie a účinnosť látky je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporná, sa má vyhľadať rada odborníka.

Cefepím je zvyčajne účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom *in vitro* (stav: December 2012).

Bežne citlivé druhy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (vrátane kmeňov rezistentných na penicilín) ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<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>
Druhy, u ktorých môže byť počas liečby problémom získaná rezistencia
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺

<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Prirodzene rezistentné druhy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentný voči meticilínu)
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Iné mikroorganizmy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° V čase zverejnenia tejto tabuľky neboli k dispozícii žiadne aktuálne údaje. Citlivosť sa odhaduje na základe primárnej literatúry, štandardných prác a liečebných odporúčaní.

+ Miera rezistencie je viac ako 50 % aspoň v jednej oblasti.

% Kmene produkujúce betalaktamázy s rozšíreným spektrom (ESBL) sú vždy rezistentné.

³ V ambulantnej liečbe je miera rezistencie < 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti cefepímu sú lineárne v rozmedzí od 250 mg do 2 g i.v.; v súvislosti s dĺžkou trvania liečby sa nelíšia.

Absorpcia

Po i.v. podaní 2 g počas 30 minút zdravým dobrovoľníkom boli maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) 126 – 193 µg/ml.

Distribúcia

Cefepím je dobre distribuovaný v telesných tekutinách a tkanivách. V rozmedzí od 250 mg do 2 g sa relatívna tkanivová distribúcia cefepímu v závislosti od podanej dávky nemení. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave je 18 l. Neexistuje žiadny dôkaz o akejkoľvek kumulácii u zdravých jedincov, ktorým boli podávané dávky do 2 g i.v. v 8-hodinových intervaloch počas 9 dní. Väzba cefepímu na sérové proteíny je < 19 % a nie je závislá od koncentrácie v sére. Priemerný eliminačný polčas je približne 2 hodiny.

Biotransformácia

Cefepím sa metabolizuje iba v malom rozsahu. Primárnym metabolitom v moči je N-oxid metylpyrolidínu, terciárny amín, ktorý predstavuje len asi 7 % dávky.

Eliminácia

Priemerný celkový telesný klírens je 120 ml/min. Priemerný renálny klírens cefepímu je 110 ml/min; to naznačuje, že cefepím sa vylučuje takmer výlučne renálnymi mechanizmami, najmä glomerulárnou filtráciou. Opätovné získanie nezmeneného cefepímu z moču je približne 85 % dávky, čo vedie

k vysokým koncentráciám cefepímu v moči. Po i.v. podaní 500 mg cefepímu nebolo možné detegovať cefepím v plazme po 12 hodinách a v moči po 16 hodinách.

Starší pacienti:

Distribúcia cefepímu bola testovaná u starších mužov a žien (> 65 rokov). Bezpečnosť a účinnosť u starších pacientov je porovnateľná s dospelými, zatiaľ čo u starších pacientov bolo zaznamenané mierne predĺženie eliminačného polčasu a nižšie hodnoty renálneho klírensu. Úprava dávky je potrebná v prípade súbežne sa vyskytujúcej poruchy funkcie obličiek (pozri časti 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania „*Dospelí s poruchou funkcie obličiek*“ a 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní „*Starší pacienti*“).

Pediatrická populácia:

Farmakokinetika pri jednorazovom a opakovanom podaní dávok cefepímu bola hodnotená u pacientov vo veku od 2 mesiacov do 16 rokov, ktorí dostávali dávky 50 mg/kg podávané i.v. infúziou; pri opakovanom podávaní boli dávky podávané každých 8 alebo 12 hodín počas najmenej 48 hodín. Priemerné plazmatické koncentrácie cefepímu po prvej dávke boli podobné koncentráciám v rovnovážnom stave a pri podávaní ďalších dávok bola pozorovaná mierna kumulácia. Hodnoty ostatných farmakokinetických parametrov u dojčiat a detí, ktoré boli stanovené po prvej dávke a v rovnovážnom stave, sa nelíšili, a to bez ohľadu na schému dávkovania (každých 12 hodín alebo každých 8 hodín). Neboli zistené žiadne rozdiely vo farmakokinetických hodnotách, ani medzi pacientmi rôzneho veku, ani medzi mužmi a ženami. Po podaní jednorazovej i.v. dávky bol priemerný celkový telesný klírens 3,3 ml/min/kg a distribučný objem bol 0,3 l/kg. Celkový priemerný eliminačný polčas bol 1,7 hodín. Podiel opätovne získaného cefepímu v nezmenenej forme v moči bol 60,4 % podanej dávky a renálny klírens predstavoval hlavnú cestu eliminácie s priemernou hodnotou 2,0 ml/min/kg.

Porucha funkcie obličiek:

V štúdiách u jedincov s rôznym stupňom renálnej insuficiencie sa ukázalo významné predĺženie eliminačného polčasu. Medzi individuálnym telesným klírensom a klírensom kreatinínu u jedincov s poruchou funkcie obličiek je lineárny vzťah. Priemerný eliminačný polčas u dialyzovaných pacientov je 13 hodín (hemodialýza) a 19 hodín pri kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze.

Porucha funkcie pečene

Pri podaní jednorazovej dávky 1 g sa kinetika cefepímu u pacientov s cystickou fibrózou a poruchou funkcie pečene nemení. Preto nie je potrebná úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aj keď neboli vykonané žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách za účelom zhodnotenia karcinogénneho potenciálu, *in vivo* a *in vitro* testy ukázali, že cefepím nie je genotoxický.

Štúdie na zvieratách ukázali, že denné dávky do 10-násobku odporúčanej dávky u ľudí nemajú žiadne priame ani nepriame škodlivé účinky na reprodukciu, embryonálny/fetálny vývoj, dĺžku gravidity alebo perinatálny/postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-arginín

Cefepím Noridem je sterilnou zmesou monohydrátu cefepímiudichloridu a arginínu. Arginín je pridávaný v koncentrácii približne 725 mg/g cefepímu na udržanie pH rekonštituovaného roztoku medzi 4,0 a 6,0.

6.2 Inkompatibility

Ako väčšina betalaktámových antibiotík, roztok lieku Cefepím Noridem sa nesmie pridávať k roztoku metronidazolu, vankomycínu, gentamicínu, síranu tobramycínu a síranu netilmicínu, pretože môže dôjsť k fyzikálnej alebo chemickej inkompatibilite. Ak je indikovaná súbežná liečba liekom Cefepím Noridem, môžu sa tieto antibiotiká podávať oddelene.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Rekonštituovaný roztok sa má použiť okamžite.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná počas 7 dní uchovávania pri teplote 2–8 °C alebo počas 24 hodín uchovávania pri teplote 23–27 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2–8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte injekčné liekovky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/ riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely až bledožltý jemný prášok v sklenenej injekčnej liekovke.

Injekčné liekovky zo skla (typ III) uzatvorené gumeným (typ I) uzáverom a zapečatené hliníkovými viečkami s vyklápacím plastovým vrchnákom.

Liek sa dodáva vo veľkostiach balenia po 1, 10 alebo 50 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava intravenózneho injekčného roztoku

Obsah injekčnej liekovky sa rozpustí v 10 ml rozpúšťadla, ako je uvedené v tabuľke nižšie. Pripravený roztok sa injekčne podáva pomaly počas 3 až 5 minút - buď priamo do žily alebo priamo do kanyly infúzneho systému, zatiaľ čo pacient dostáva infúziu s kompatibilným intravenóznym roztokom.

Príprava intravenózneho infúzneho roztoku

Pre intravenóznou infúziu rekonštituujte 1 g alebo 2 g roztok cefepímu, ako je uvedené vyššie pre priame intravenózne podanie; a pridajte požadované množstvo výsledného roztoku do nádoby s jednou kompatibilnou intravenóznou tekutinou. Pripravený roztok sa má podávať počas približne 30 minút.

Tabuľka č. 1: Príprava roztoku Cefepím Noridem

Spôsob podávania/ množstvo	Pridané rozpúšťadlo (ml)	Približný výsledný objem (ml)	Približná koncentrácia cefepímu (mg/ml)
Intravenózne			
1 g injekčná liekovka	10	11,4	90
2 g injekčná liekovka	10	12,8	160

Kompatibilita s intravenóznymi roztokmi

Cefepím Noridem je kompatibilný pri koncentrácii medzi 1 a 40 mg/ml s jedným z nasledujúcich intravenózných infúzných roztokov:

- 0,9 % roztok chloridu sodného
- 5 % roztok glukózy
- voda na injekcie.

Rekonštitúcia/riedenie sa má vykonávať za aseptických podmienok. Pridajte odporúčaný objem roztoku na rekonštitúciu a jemne pretrepte, až kým sa obsah injekčnej liekovky úplne nerozpustí. Len na jednorazové použitie. Všetok zvyšný roztok sa má zlikvidovať.

Poznámka: Parenterálne lieky je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc. Ak sú prítomné v roztoku, roztok nepoužívajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Noridem Enterprises Ltd., Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, Nikózia 1065, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Cefepím Noridem 1 g: 15/0284/18-S

Cefepím Noridem 2 g: 15/0285/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2018