

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefepim MIP Pharma 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Cefepim MIP Pharma 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cefepim MIP Pharma 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten:

Kukin pullo sisältää kefepiimidihydrokloridimonohydraattia vastaten 1 g kefepiimia.

Cefepim MIP Pharma 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten:

Kukin pullo sisältää kefepiimidihydrokloridimonohydraattia vastaten 2 g kefepiimia.

Katso apuaineiden luettelo kohdasta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

Valmiin liuoksen pH-arvo on 4,0–7,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cefepim MIP Pharma -valmistetta käytetään jäljempänä mainittujen, kefepiimille herkkien patogeenien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla (ruumiinpaino ≥ 40 kg):

- keuhkokuume
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- peritoniitti, joka liittyy jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD)

Aikuisilla:

- akuutit sappitietulehdukset

Lapsilla (2 kk – 12 vuotta, ruumiinpaino ≤ 40 kg):

- keuhkokuume
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)
- bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus (katso kohta 4.4)

Hoidettaessa bakteremiaa, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Kefepiimia voidaan käyttää aikuisilla, nuorilla ja lapsilla (2 kk – 12 vuotta) sellaisen kuumeisen neutropeenian empiriseen hoitoon, jonka epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta. Ei sovellu välttämättä antimikrobiseen monoterapiaan potilailla, joilla on suuri riski saada vaikeita infektioita (esim. potilaat, joille on äskettäin tehty luuydinsiirto, potilaat, joilla on hypotension oireita, pahanlaatuinen verisairaus tai vaikea tai pitkittynyt neutropenia). Kefepiimin tehokkuudesta monoterapiana kyseisillä potilailla ei ole riittävästi näyttöä.

Yhdistelmähoito aminoglykosidi- tai glykopeptidiantibioottien kanssa voi olla järkevä, mutta potilaan yksilöllinen riskiprofiili on otettava huomioon.

Kefepiimin kanssa on käytettävä muita antibakteerisia aineita, mikäli sen vaikutus ei ulotu kaikkiin mahdollisiin aiheuttaviin bakteereihin.

Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Liuksen valmistamisen jälkeen kefepiimia voidaan antaa laskimoon hitaana injektiona 3–5 minuutin ajan tai lyhyenä infuusiona noin 30 minuutin ajan.

Annostus ja antotapa määritetään infektion luonteen ja vaikeuden, patogeenin herkkyuden, munuaisten toiminnan ja potilaan yleiskunnon perusteella.

Annostus potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret (ruumiinpaino yli 40 kg):

Yksittäiset annokset ja annostusväli	
<i>Vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"> • bakteremia • keuhkokuume • komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti) • akuutit sappitietulehdukset 	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"> • komplisoituneet vatsansisäiset infektiot • kuumeisen neutropenian empirinen hoito
2,0 g 12 tunnin välein	2,0 g 8 tunnin välein

Imeväiset ja lapset, joiden munuaiset toimivat normaalisti (1 kk – 12 vuotta ja/tai ruumiinpaino ≤ 40 kg)

Yksittäiset annokset (mg/painokilo), annostusväli ja hoidon kesto		
	<i>Vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"> • keuhkokuume • komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti) 	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"> • bakteremia • bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus • kuumeisen neutropenian empirinen hoito
<i>Yli 2 kk:n ikäiset lapset, ruumiinpaino ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg 12 tunnin välein <i>Vaikeammat infektiot:</i> 50 mg/kg 8 tunnin välein, 10 päivän ajan	50 mg/kg 8 tunnin välein, 7–10 päivän ajan
<i>Imeväiset (1 kk – alle 2 kk):</i>	30 mg/kg 12 tunnin välein <i>Vaikeammat infektiot:</i> 30 mg/kg 8 tunnin välein, 10 päivän ajan	30 mg/kg 8 tunnin välein, 7–10 päivän ajan

Kokemukset käytöstä alle 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä ovat suppeat. Annostussuositukset 30 mg/kg 12 tai 8 tunnin välein on johdettu yli 2 kuukauden ikäisten lasten farmakokineettisistä tiedoista, ja niiden katsotaan sopivan imeväisille 1 kuukauden ikäisistä alle 2 kuukauden ikäisiin.

Lapsille, jotka painavat yli 40 kg, sopivat aikuisille tarkoitetut annostussuositukset.

Yli 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat alle 40 kg, sopivat nuoremmille potilaille (ruumiinpaino < 40 kg) tarkoitetut annostussuositukset.

Suurinta suositeltua aikuisille tarkoitettua päiväannosta (2 g 8 tunnin välein) ei saa ylittää.

Annostus potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, kefepiimiannosta on muutettava vastaamaan sen hitaampaa eliminaatiota elimistöstä.

Aikuiset ja nuoret (yli 12 vuotta ja ruumiinpaino yli 40 kg):

Potilaille, joilla on lievä tai kohtuullinen munuaisten vajaatoiminta, alkuannokseksi suositellaan 2,0 g kefepiimia.

Ylläpitoannokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	Suosittelut ylläpitoannostus: Yksittäiset annokset ja annostusväli	
	<i>Vaikeat infektiot:</i> • bakteremia • keuhkokuume • komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti) • akuutit sappitietulehdukset	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> • komplisoituneet vatsansisäiset infektiot • kuumeisen neutropenian empiirinen hoito
> 50 (tavallinen annos, muutos ei ole tarpeen)	2 g 12 tunnin välein	2 g 8 tunnin välein
30–50	2 g 24 tunnin välein	2 g 12 tunnin välein
11–29	1 g 24 tunnin välein	2 g 24 tunnin välein
≤ 10	0,5 g 24 tunnin välein	1 g 24 tunnin välein

Dialyysipotilaat:

Hemodialyysipotilailla dialyysin alkaessa kehossa olevan kefepiimin kokonaismäärästä eliminoituu kolme tuntia kestävä dialyysihoidokerran aikana noin 68 prosenttia. Farmakokineettisen mallinnuksen perusteella annosta on pienennettävä näillä potilailla. Seuraavaa annostusta suositellaan:

Hoidon ensimmäisenä päivänä kefepiimia annetaan 1 g:n aloitusannos ja sen jälkeen 500 mg päivässä, paitsi kuumeisen neutropenian hoidossa, jossa suositeltu annos on 1 g päivässä.

Dialyysipäivänä kefepiimia annetaan dialyysihoidokerran jälkeen. Jos mahdollista, kefepiimia annetaan joka päivä samaan aikaan.

Jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidoa (CAPD) saaville potilaille suositellaan seuraavaa annostusta:

- 1 g kefepiimia 48 tunnin välein vaikeisiin infektiioihin (bakteremia, keuhkokuume, komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti), akuutit sappitietulehdukset)
- 2 g kefepiimia 48 tunnin välein hyvin vaikeisiin infektiioihin (vatsainfektiot, peritoniitti, kuumeisen neutropenian empiirinen hoito)

Imeväiset ja lapset 1 kk – 12-vuotta (ruumiinpaino ≤ 40 kg)

Lapsipotilaiden (2 kk – 12 vuotta) annos 50 mg/kg (katso kohta 5.2) ja 1–2 kuukauden ikäisten imeväisten annos 30 mg/kg on verrattavissa aikuisten annokseen 2 g, ja annostusvälejä pidennetään samalla tavalla alla olevan taulukon mukaisesti.

Lapset (2 kk:n iästä 40 kg:n ruumiinpainoon asti (noin 12 vuotta))

Yksittäiset annokset (mg/painokilo) ja annostusväli		
Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	<i>Vaikeat infektiot:</i> • keuhkokuume • komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> • bakteremia • bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus • kuumeisen neutropenian empiirinen hoito
> 50 (tavallinen annos, muutos ei ole tarpeen)	50 mg/kg 12 tunnin välein	50 mg/kg 8 tunnin välein

ole tarpeen)		
30–50	50 mg/kg 24 tunnin välein	50 mg/kg 12 tunnin välein
11–29	25 mg/kg 24 tunnin välein	50 mg/kg 24 tunnin välein
≤ 10	12,5 mg/kg 24 tunnin välein	25 mg/kg 24 tunnin välein

Imeväiset (1 kk – alle 2 kk)

Yksittäiset annokset (mg/painokilo) ja annostusväli		
Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	<i>Vaikeat infektiot:</i> • keuhkokuume • komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> • bakteremia • bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus • kuumeisen neutropenian empiirinen hoito
> 50 (tavallinen annos, muutos ei ole tarpeen)	30 mg/kg 12 tunnin välein	30 mg/kg 8 tunnin välein
30–50	30 mg/kg 24 tunnin välein	30 mg/kg 12 tunnin välein
11–29	15 mg/kg 24 tunnin välein	30 mg/kg 24 tunnin välein
≤ 10	7,5 mg/kg 24 tunnin välein	15 mg/kg 24 tunnin välein

Heikentynyt maksan toiminta:

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (katso kohta 5.2).

Älkää potilaat:

Koska iäkkäillä potilailla munuaisten heikentyneen toiminnan riski on suurentunut, annostuksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava. Annostuksen muuttamista suositellaan, jos munuaisten toiminta on heikentynyt (katso kohta 4.4).

Hoidon kesto:

Hoito kestää tavallisesti 7–10 päivää. Yleensä hoidon aikana kefepiimia on annettava vähintään 7 päivää ja enintään 14 päivää. Kuumeisen neutropenian empiirisessä hoidossa hoito kestää tavallisesti 7 päivää tai kunnes neutropenian oireet häviävät.

Antotapa:

Kun liuos on valmistettu asianmukaisella tavalla, kefepiimia voidaan antaa **injektiona suoraan laskimoon** 3–5 minuutin kuluessa tai ruiskuttamalla sitä annostuslaitteen letkuun potilaan saadessa yhteensopivaa nestettä laskimoon tai **infusiona laskimoon 30 minuutin ajan**. Katso lisätietoja yhteensopimattomuudesta kohdasta 6.2 ja ohjeita lääkevalmisteen valmistamisesta ennen sen antamista kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Kefepiimi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on ollut aikaisempia yliherkkyysoireita kefepiimille, mille tahansa kohdassa 6.1 luetelluista täyteaineista, jollekin muulle kefalosporiinille tai jollekin muulle beetalaktaamiantibioottilaineelle (esim. penisilliinit, monobaktaamit ja karbapenemit).

Tuotteen sisältämän L-arginiinin vuoksi se on lisäksi kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä L-arginiinille, ja potilailla, joilla on asidoosi. Tämän vuoksi suositellaan noudattamaan varovaisuutta hyperkalemian kohdalla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Yliherkkyysoireet

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibakteeristen aineiden kohdalla, vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita on raportoitu. Vaikeissa yliherkkyysoireissa kefepiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava asianmukaiset ensiaputoimet.

Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä huolellisesti, onko potilas saanut aiemmin yliherkkyysoireita kefepiimistä, beetalaktaameista tai muista lääkevalmisteista. Kymmenessä prosentissa tapauksista yliherkkyysoireita aiheuttaa ristireaktioita.

Kefepiimia on annettava varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on astma tai jotka ovat alttiita allergioille. Potilasta on seurattava tarkoin ensimmäisellä antokerralla.

Jos allerginen reaktio ilmenee, hoito on lopetettava välittömästi. Vakavat yliherkkyysoireet saattavat vaatia epinefriiniä ja muuta täydentävää hoitoa.

Kefepiimin antibakteerinen aktiivisuus

Koska kefepiimin antibakteerinen aktiivisuus on suhteellisen vähäistä, se ei sovellu tiettytyypisiin infektioihin, ellei taudinaiheuttajaa ole jo dokumentoitu ja sen tiedetä olevan lääkeaineen suhteen herkkä tai jos on erittäin todennäköistä, että todennäköisimmät taudinaiheuttajat soveltuvat kefepiimihoitoon (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min), tai muita sairauksia, jotka voivat vaarantaa munuaisten toiminnan, kefepiimin annostusta on muutettava vastaamaan sen hitaampaa eliminaatiota elimistöstä. Koska seerumin korkean ja pitkäaikaisen antibioottipitoisuuden voi aiheuttaa tavallinen annostelu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai muita sairauksia, jotka voivat vaarantaa munuaisten toiminnan, ylläpitoannostusta on pienennettävä annettaessa kefepiimia kyseisille potilaille. Jatkuva annostus määritetään munuaisten vajaatoiminnan asteen, infektion vaikeuden ja aiheuttavan organismin herkkyyden perusteella (katso kohdat 4.2 ja 5.2). Markkinoille tulon jälkeen tapahtuneessa tarkkailussa on raportoitu seuraavista vakavista haittavaikutuksista: palautuva enkefalopatia (tajuhäiriö kuten sekavuus, aistiharhat, tajuttomuus ja kooma), lihaksen nykiminen, kohtaukset (kouristuksen pitkittynyt epilepsia-kohtaus) ja/tai munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa kyseessä olivat potilaat, joilla oli munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat suositukset ylittäviä annoksia kefepiimia.

Neurotoksisuuden oireet hävisivät yleensä kefepiimin käytön keskeyttämisen ja/tai hemodialyysin jälkeen, mutta jotkin tapaukset johtivat kuolemaan.

Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti, jos kefepiimin kanssa annetaan munuaisille mahdollisesti myrkyllisiä lääkkeitä, kuten aminoglykosideja ja tehokkaita diureetteja.

Käyttöön liittyvät varoitukset

*Clostridium difficile*n aiheuttamasta ripulista (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien antibakteeristen aineiden, myös kefepiimin käytön yhteydessä, ja se voi vaihdella vakavuudeltaan lievistä ripulista kuolemaan johtavaan paksusuolen tulehdukseen. CDAD on otettava huomioon kaikilla potilailla, joilla on ripulia antibioottien käytön jälkeen. Esitiedot on selvítettävä tarkasti, koska CDAD:n on raportoitu esiintyneen yli kahden kuukauden jälkeen antibakteeristen aineiden antamisesta. Jos CDAD:tä epäillään tai se on vahvistettu, muiden kuin *C. difficile*a vastaan tarkoitettujen antibioottien käyttö on ehkä keskeytettävä.

Kuten muidenkin antibioottien, myös kefepiimin käyttö saattaa aiheuttaa ei-herkkien organismien liiallista kasvua. Jos hoidon aikana ilmenee superinfektio, on ryhdyttävä vastaaviin toimenpiteisiin.

Käyttö iäkkäillä potilailla

Kliinisissä tutkimuksissa kefepiimillä hoidetuista yli 6400:sta aikuisesta 35 prosenttia oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 16 prosenttia 75-vuotiaita tai vanhempia. Kliinisissä tutkimuksissa tavallisen aikuisille suositellun annoksen saaneilla iäkkäillä potilailla kliininen teho ja turvallisuus olivat verrattavissa kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen muilla kuin iäkkäillä aikuispotilailla, paitsi jos potilailla oli munuaisten vajaatoiminta. Eliminaation puoliintumisaika piteni hieman ja munuaispuhdistuma-arvot olivat matalammat verrattuna nuoremmilla henkilöillä nähtyihin arvoihin. Annostusta suositellaan muuttamaan, jos munuaisten toiminta on vaarantunut (katso kohdat 4.2 – Annostus ja antotapa ja 5.2 – Farmakokinetiikka).

Munuaisten tiedetään erittävän kefepiimia huomattavasti, ja tämän lääkkeen aiheuttaman myrkytysvaikutuksen riski voikin olla suurempi potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska iäkkäillä potilailla munuaisten heikentyneen toiminnan riski on suurentunut, annostuksen valinnassa on

noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava (katso kohdat 4.8 – Haittavaikutukset ja 5.2 – Farmakokinetiikka). Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille on annettu tavallinen annos kefepiimia, on ilmennyt vakavia haittavaikutuksia kuten palautuva enkefalopatia (tajunnanhäiriö kuten sekavuus, aistiharhat, tajuttomuus ja kooma), lihaksen nykiminen, kohtaukset (kouristukseton pitkittynyt epilepsia-kohtaus) ja/tai munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.8 – Haittavaikutukset).

Häiriöt serologisessa tutkimuksessa

Positiivista Coombsin testiä, jossa ei ole näyttöä hemolyysistä, on havaittu potilailla, joita hoidetaan kefepiimilla kahdesti vuorokaudessa.

Kefalosporiinantibiootit voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita glukoosille virtsassa kuparin pelkistymistä mittaavissa testeissä (Benedictin tai Fehlingin liuos tai Clinitest-tableteilla), mutta ei glukosurian entsyymipohjaisissa testeissä (glukoosioksidaasi). Siksi on suositeltavaa käyttää entsyymaattisiin glukoosioksidaasireaktioihin perustuvia glukoosikokeita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Coombsin testin havaittiin olevan positiivinen ilman hemolyysia potilailla, jotka saivat kefepiimia kaksi kertaa päivässä (katso kohta 4.8).

Määritettäessä glukoosia virtsasta tulos voi olla virheellisesti positiivinen, joten glukoosioksidaasimenetelmä on suositeltavampi.

Samanaikainen bakteeristaattinen antibioottihoito saattaa häiritä beetalaktaamiantibioottien vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Rotilla ei ole havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä. Ei ole olemassa tietoja kefepiimin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

Raskaus

Reproduktiivisissa tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja kaniineilla ei ole havaittu sikiövaurioita, mutta raskaana olevista naisista ei ole sopivia, valvotuissa olosuhteissa tehtyjä tutkimuksia. Koska eläimillä tehdyt reproduktiiviset tutkimukset eivät aina ennusta ihmisten vastetta, tätä lääkettä on käytettävä raskauden aikana vain, jos sille on selvästi tarvetta.

Imetys

Kefepiimia erittyy rintamaitoon hyvin alhaisia pitoisuuksia. Annettaessa kefepiimia imettävälle naiselle on noudatettava varovaisuutta ja vauvaa on seurattava tarkasti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Mahdolliset haittavaikutukset kuten muuttunut tajunnantila, huimaus, sekava olotila tai aistiharhat voivat kuitenkin muuttaa ajokykyä ja koneiden käyttökykyä (katso kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on jaoteltu elinjärjestelmän, lääkkeiden sääntelyyn liittyvän lääketieteellisen sanakirjan (MedDRA) terminologian ja kyseisessä sanakirjassa esitettyjen esiintymistiheyksien mukaan seuraaviin luokkiin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - \leq 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($\leq 1/10\,000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Jokaisessa esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä.

Taulukko: Lääkkeen haittavaikutukset, joista on raportoitu kliinisten kokemusten aikana tai markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
Infektiot	Melko harvinainen Harvinainen	suun sienitulehdus, emätintulehdus hiivasienitulehdus
Veri- ja imusuoniston häiriöt	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	positiivinen Coombsin testi protrombiiniajan piteneminen, osittain tromboplastiiniajan piteneminen, anemia, eosinofilia trombosytopenia, leukopenia, neutropenia aplastinen anemia ^a , hemolyyttinen anemia ^a , agranulosytoosi
Immuunijärjestelmän häiriöt	Harvinainen Tuntematon	anafylaktinen reaktio, angioedeema anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunnan ja ravinnonsaannin häiriöt	Tuntematon	virtsan glukoosi virheellisesti positiivinen
Psykkiset häiriöt	Tuntematon	sekava olotila, aistiharhat
Hermoston häiriöt	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	päänsärky kouristukset, tuntoharhat, makuhäiriöt, huimaus kooma, tajuttomuus, enkefalopatia, muuttunut tajunnantila, lihaksen nykiminen
Verisuonten häiriöt	Yleinen Harvinainen Tuntematon	infuusiokohdan laskimotulehdus verisuonten laajentuminen verenvuoto ^a
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt	Harvinainen	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistön häiriöt	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Ripuli pseudomembranoottinen koliitti, paksusuolen tulehdus, pahoinvointi, oksentelu vatsakipu, ummetus Ruoansulatuselimistön häiriö
Maksan ja sapen häiriöt	Yleinen	lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, lisääntynyt veren bilirubiini
Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	ihottuma ihon punoitus, nokkosrokko, kutina toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^a , Stevens-Johnsonin syndrooma ^a , monimuotoinen punavihoittuma ^a
Munuaisten ja virtsateiden	Melko	veren ureapitoisuus lisääntynyt, veren

<i>häiriöt</i>	harvinainen Tuntematon	kreatiinipitoisuus lisääntynyt munuaisten vajaatoiminta, toksinen munuaissairaus ^a
<i>Sukupuolielinten ja rintojen häiriöt</i>	Harvinainen	sukupuolielinten kutina
<i>Yleishäiriöt ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	infuusiokohdan reaktio, injektiokohdan kipu, injektiokohdan tulehdus kuume, infuusiokohdan tulehdus vilunväristykset
<i>Tutkimukset</i>	Yleinen	lisääntynyt alkalinen fosfataasi

^a Haittavaikutukset, joiden on yleisesti hyväksytty johtuvan luokan muista yhdistelmistä.

Pediatriiset potilaat

Kefepiimi on yhtä turvallinen imeväisille ja lapsille kuin aikuisille. Kliinisissä kokeissa tiheimmin esiintynyt haittavaikutus, jonka katsotaan liittyvän kefepiimiin, oli ihottuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Vakavassa yliannostustapauksessa, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, hemodialyysi auttaa poistamaan kefepiimia kehosta; peritoneaalidialyysistä ei ole apua. Satunnaisia yliannostuksia on ilmennyt annettaessa suuria annoksia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (katso kohdat 4.2 - Annostus ja antotapa ja 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Yliannostuksen oireisiin kuuluu enkefalopatia (tajunnanhäiriö kuten sekavuus, aistiharhat, tajuttomuus ja kooma), lihaksen nykiminen ja kohtaukset (katso kohta 4.8).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: neljännen polven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DE01

Vaikutusmekanismi

Kefepiimin vaikutusmekanismi perustuu bakteerin soluseinän synteesin estoon (kasvuvaiheessa), jonka aiheuttaa penisilliiniä sitovan proteiinin (PBP) kuten transpeptidaasin esto. Tällä on bakteereita tappava vaikutus.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Tehokkuus riippuu suurelta osin siitä, kuinka pitkään lääketasot ylittävät pienimmät patogeenin estävät pitoisuudet (MIC).

Resistenssimekanismi

Kefepiimillä on matala affiniteetti kromosomisesti koodautuvia beetalaktamaaseja kohtaan, ja se on erittäin vastustuskykyinen useimpien beetalaktamaasien aiheuttamalle hydrolyysille.

Bakteerien vastustuskyky kefepeimia vastaan voi johtua yhdestä tai useammasta seuraavista mekanismeista:

- penisilliiniä sitovan proteiinin alentunut affiniteetti kefepeimia kohtaan,
- hydrolyysin avulla kefepeimia tehokkaasti hajottavien β -laktamaasien tuotanto (esim. useat laajakirjoisista ja kromosomien kautta välittyvistä β -laktamaaseista),
- ulkokalvon läpäisemättömyys, mikä estää kefepeimin pääsyn penisilliiniä sitovaan proteiiniin gramnegatiivisissa organismeissa, vaikuttavien aineiden ulosvirtauspumput.

Kefepiimilla on muiden kefalosporiinien ja penisilliinien kanssa osittainen tai täydellinen ristiresistenssi.

Kefepiimi on testattu standardilaimennussarjalla. Seuraavat pienimmät estävät pitoisuudet on määritelty herkille ja resistenteille bakteereille:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) -rajat (1.1.2014)

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	huom. ²	huom. ²
<i>Streptococcus</i> (ryhmä A, B, C ja G)	huom. ³	huom. ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Viridans-ryhmän streptokokit	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25$ mg/l ⁴	$> 0,25$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
FK/FD (ei lajikohtaiset) rajat ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

1 Rajat liittyvät hoitoon, jossa käytetään suurta annosta.

2 Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille johdetaan kefoksitiinin herkkyydestä muille kuin keftatsidiimille, kefiksiimille ja keftibuteenille, joilla ei ole rajoja ja joita ei tule käyttää stafylokokki-infektioihin.

3 Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys kefalosporiineille johdetaan bentsyylipenisilliiniherkkyydestä.

4 Isolaatit, joiden MIC-arvot ovat yli herkkyyksirajan, ovat erittäin harvinaisia tai niistä ei vielä ole raportoitu. Kaikkien tällaisten isolaattien tunnistus- ja antimikrobiset herkkyyskokeet täytyy toistaa, ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti on lähetettävä vertailulaboratorioon. Ennen kuin osoitus kliinisestä vasteesta saadaan vahvistetuille isolaateille, joiden MIC-arvot ylittävät senhetkisen resistenssirajan, ne on raportoitava resistenteiksi.

5 Rajat koskevat päivittäistä laskimoon annettavaa annosta 2 g x 2 ja suurta annosta, vähintään 2 g x 3.

Herkkyys

Vastustuskyvyn esiintyvyys yksilöllisissä bakteerikannoissa saattaa vaihdella alueittain ja ajoittain, joten on suositeltavaa hankkia paikalliset tiedot kantojen herkkyydestä ennen hoidon aloittamista.

Kefepiimi vaikuttaa yleensä seuraavia mikro-organismeja vastaan *in vitro* (tila: joulukuu 2012).

Yleensä herkkä laji
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
<i>Staphylococcus aureus</i> (herkkä metisilliinille)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sis. penisilliinille resistentit kannat) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
<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>
Lajit, joissa hankittu resistenssi saattaa tuottaa ongelmia käytön aikana
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Luontaisesti resistentit lajit
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentti metisilliinille)
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Muut mikro-organismit</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Tämä taulukon julkaisuhetkellä ei ollut saatavilla ajankohtaisia tietoja. Herkkyys on oletuksena ensisijaisissa tietolähteissä, standardoiduissa teoksissa ja hoitosuosituksissa.

⁺ Resistenssitaso on yli 50 % vähintään yhdellä alueella.

[%] Laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) tuottavat kannat ovat aina resistenttejä.

³ Avohoidossa resistenssitaso on < 10 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Kefepiimin farmakokinetiikka on lineaarinen annettaessa laskimoon 250 mg – 2 g; se pysyy samanlaisena hoidon kestosta riippumatta.

Imeytyminen

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin laskimoon 2 g 30 minuutin aikana, plasmapitoisuuksien huiput (C_{max}) olivat 126–193 µg/ml.

Jakautuminen

Kefepiimi jakautuu hyvin kehon nesteisiin ja kudoksiin. Annettaessa 250 mg – 2 g kefepiimin suhteellinen kudokseen jakautuminen ei vaihtele suhteessa annettuun annokseen. Keskimääräinen jakautumistilavuus vakiotilassa on 18 l. Kerääntymistä ei ole havaittu terveillä ihmisillä, joille on annettu laskimoon enintään 2 g 8 tunnin välein 9 päivän ajan. Kefepiimi sitoo seerumin proteiineja < 19 % riippumatta seerumipitoisuuksista. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

Biotransformaatio

Kefepiimi metaboloituu vain vähän. Päämetaboliitti virtsassa on N-metyylipyrrolidiinioksidi, tertiäärinen amiini, jota on vain noin 7 % annoksesta.

Eliminaatio

Keskimääräinen kehon kokonaispuhdistuma on 120 ml/min. Kefepiimin keskimääräinen munuaispuhdistuma on 110 ml/min; tämä osoittaa, että kefepiimia eliminoivat lähes yksinomaan munuaiset, pääasiassa glomerulusfiltraatiolla. Muuttumatonta kefepiimia on virtsassa noin 85 % annoksesta, mikä johtaa korkeisiin kefepiimipitoisuuksiin virtsassa. Kun kefepiimia oli annettu laskimoon 500 mg, sitä ei löytynyt enää 12 tunnin kuluttua plasmasta eikä 16 tunnin kuluttua virtsasta.

Iäkkäät potilaat:

Kefepiimin jakautumista on testattu iäkkäillä (> 65-vuotiailla) mies- ja naispotilailla. Iäkkäillä potilailla lääkeaineen turvallisuus ja tehokkuus on verrattavissa aikuisiin, vaikka iäkkäillä potilailla eliminaation puoliintumisaika olikin hieman pitempi ja munuaispuhdistuma-arvot olivat matalammat. Annosta on muutettava, jos munuaisten toiminta on heikentynyt (katso kohta 4.2 Annostus ja antotapa ”*Aikuiset, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt*” ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ”*Iäkkäät potilaat*”).

Pediatriset potilaat:

Yksittäisten ja useampien kefepiimiannosten farmakokinetiikka on arvioitu potilailla (2 kk – 16 vuotta), joiden annos 50 mg/kg annettiin laskimoon infuusiona; useat annokset annettiin 8 tai 12 tunnin välein vähintään 48 tunnin ajan.

Kefepiimin keskimääräiset pitoisuudet plasmassa ensimmäisen annoksen jälkeen olivat samanlaisia kuin vakiotilassa, ja vähäistä kerääntymistä havaittiin annettaessa lisäannoksia.

Ensimmäisen annoksen jälkeen ja vakiotilassa määritetyt muut farmakokinetiikka-arvot imeväisillä ja lapsilla eivät eronneet annostusaikataulusta (12 tunnin tai 8 tunnin välein) huolimatta. Farmakokinetiikka-arvot eivät eronneet eri ikäisten potilaiden eivätkä miesten ja naisten välillä.

Yksittäisen annoksen laskimoon antamisen jälkeen keskimääräinen kehon kokonaispuhdistuma oli 3,3 ml/min/kg ja jakautumistilavuus 0,3 l/kg. Kaiken kaikkiaan keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 1,7 tuntia. Muuttumatonta kefepiimia oli virtsassa 60,4 % annetusta annoksesta ja pääasiallisena eliminaatioreittinä oli munuaispuhdistuma, jonka keskimääräinen arvo oli 2,0 ml/min/kg.

Heikentynyt munuaisten toiminta:

Tutkimuksissa, joissa koehenkilöillä on ollut eri asteista munuaisten vajaatoimintaa, eliminaation puoliintumisaika on osoitettu pitenevän merkittävästi. Koehenkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta, yksilöllisen kehon puhdistuman ja kreatiinipuhdistuman välillä on lineaarinen suhde.

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika dialyysipotilailla on 13 tuntia (hemodialyysi) ja jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidon saavilla potilailla 19 tuntia.

Heikentynyt maksan toiminta

Annettaessa 1 g:n yksittäisannos kefepiimin kinetiikka pysyy muuttumattomana potilailla, joilla on kystinen fibroosi ja maksan vajaatoiminta. Siten annosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka pitkän aikavälin eläinkokeita ei ole tehty karsinogeenisen potentiaalin arvioimiseksi, *in vivo*- ja *in vitro*-kokeet ovat osoittaneet, että kefepiimi ei ole genotoksinen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että ihmisille suositeltuja annoksia enintään 10 kertaa suuremmilla päivittäisillä annoksilla ei ole lisääntymiseen, alkion/sikiön kehitykseen, tiineyden kestoon tai peri-/postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Cefepim MIP Pharma -liuosta ei saa sekoittaa seuraavien antibioottien kanssa: metronidatsoli, vankomysiini, gentamisiini, tobramysiinisulfaatti ja netilmisiinisulfaatti, koska fysikaalista tai kemiallista yhteensopimattomuutta voi ilmetä. Jos samanaikainen hoito on kuitenkin tarpeen, kyseiset aineet on annettava erikseen.

Kaikki parenteraaliset tuotteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden käyttöä. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

27 kuukautta

Käyttövalmiin liuoksen kesto aika

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysiologisen stabiiliuden on osoitettu kestävän 2 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä tuote on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa valolta suojassa. Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Cefepim MIP Pharma 1 g toimitetaan 15 ml:n värittömissä tyyppin I lasipulloissa, jotka on suljettu bromobutylikumitulpalla ja repäistävällä suojuksella ja jotka sisältävät valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta. Cefepim MIP Pharma 2 g toimitetaan 50 ml:n värittömissä tyyppin II lasipulloissa, jotka on suljettu bromobutylikumitulpalla ja repäistävällä suojuksella.

Pakkauskoost: Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektio-pulloa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen valmistus laskimonsisäistä injektiota varten

Liuota pullon sisältö 10 ml:aan liuotinta alla olevan taulukon mukaisesti. Valmis liuos injektoidaan hitaasti 3–5 minuutin aikana – joko suoraan laskimoon tai suoraan infuusiojärjestelmän kanyyliin potilaan saadessa infuusiona yhteensopivaa infuusioliuosta.

Liuoksen valmistus laskimonsisäistä infuusiota varten

Valmista laskimoon annettavaa infuusiota varten 1 g:n tai 2 g:n kefepiimiliuos edellä mainitulla tavalla suoraan laskimonsisäisesti annettavaksi; lisää vaadittu määrä saatua liuosta säiliöön yhdessä yhteensopivan infuusionesteen kanssa (suositeltu kokonaismäärä: noin 40–50 ml). Valmis liuos on annettava noin 30 minuutin aikana.

Valmistusohjeet ovat seuraavassa taulukossa:

Annostus ja antoreitti	Lisätty liuos [ml]	Kokonaismäärä [ml]	Pitoisuus (noin, mg/ml)
1 g laskimoon	10,0	11,4	90
2 g laskimoon	10,0	12,8	160

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat liuottimet soveltuvat liuoksen valmistamiseen:

- injektionesteisiin käytettävä vesi
- glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %)
- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %).

Valmistus/laimennus on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Lisää suositeltu määrä valmista liuosta ja ravista kevyesti, kunnes pullon sisältö on liennut kokonaan.

Vain kertakäyttöön. Ylimääräinen liuos on hävitettävä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Katso yhteensopimattomuudet kohdasta 6.2.

Tarkista pullo ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos siinä ei ole hiukkasia.

Käytä vain kirkkaita liuoksia.

Kuten muutkin kefalosporiinit myös kefepiimiliuokset voivat muuttua väriltään keltaisiksi tai meripihkan värisiksi säilytysolosuhteista riippuen. Se ei kuitenkaan vaikuta tuotteen tehoon.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel

Saksa

Puhelin: 0049 (0) 6842 9609 0

Faksi: 0049 (0) 6842 9609 355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Cefepim MIP Pharma 1 g: 31606

Cefepim MIP Pharma 2 g: 31607

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.01.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cefepim MIP Pharma 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Cefepim MIP Pharma 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cefepim MIP Pharma 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:
Varje injektionsflaska innehåller cefepim dihydrokloridmonohydrat motsvarande 1 g cefepim.

Cefepim MIP Pharma 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:
Varje injektionsflaska innehåller cefepim dihydrokloridmonohydrat motsvarande 2 g cefepim.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Vitt till svagt guldfärgat pulver.
pH hos den rekonstituerade lösningen är 4,0–7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling med Cefepim MIP Pharma är indikerat vid nedan nämnda allvarliga infektioner som orsakas av cefepimkänsliga patogener (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna och barn över 12 år och med en kroppsvikt på ≥ 40 kg, vid:

- Pneumoni
- Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Svårartade infektioner i buken
- Peritonit i samband med dialys hos patienter som undergår CAPD

Vuxna, vid:

- Akuta gallvägsinfektioner

Barn från 2 månader till 12 år och med en kroppsvikt på ≤ 40 kg, vid:

- Pneumoni
- Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Bakteriell meningit (se avsnitt 4.4)

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med eller tros ha anknytning till ovan nämnda infektioner.

Cefepim kan användas vid empirisk behandling av vuxna, ungdomar och barn från 2 månader till 12 år med febril neutropeni som misstänks ha orsakats av bakteriell infektion. För patienter med hög risk för allvarliga infektioner (till exempel patienter med nyligen utförd benmärgstransplantation, hypotension, underliggande hematologisk malignitet eller allvarlig eller långvarig neutropeni) kan antimikrobiell monoterapi vara olämplig. Tillräckliga uppgifter som stödjer effektiviteten av monoterapi med cefepim hos sådana patienter saknas. En

kombinationsbehandling med aminoglykosid eller glykopeptid antibiotika kan vara tillrådligt med beaktande av patientens individuella riskprofil.

Cefepim ska administreras i kombination med andra antibakteriella medel när eventuella orsakande bakterier faller utanför dess verkningspektrum.

Hänsyn ska tas till officiell vägledning gällande lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Efter beredning av lösningen kan cefepim administreras intravenöst som en långsam injektion under 3 till 5 minuter eller som en kort infusion under ca 30 minuter.

Dosering och administreringsätt bedöms efter infektionens typ och svårighetsgrad, patogen känslighet, njurfunktion och patientens allmänna tillstånd.

Dosering för patienter med normal njurfunktion:

Vuxna och ungdomar över 40 kg (över ca 12 år):

Singeldos och dosintervall	
<i>Allvarliga infektioner:</i> <ul style="list-style-type: none">• Bakteriemi• Pneumoni• Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)• Akuta gallvägsinfektioner	<i>Mycket allvarliga infektioner:</i> <ul style="list-style-type: none">• Svårartade infektioner i buken• Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
2,0 g var 12:e timme	2,0 g var 8:e timme

Spädbarn och barn (från 1 månad till 12 år och/eller med en kroppsvikt på ≤ 40 kg och normal njurfunktion)

Singeldos (mg/kg kroppsvikt), dosintervall och behandlingens längd		
	<i>Allvarliga infektioner:</i> <ul style="list-style-type: none">• Pneumoni• Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)	<i>Mycket allvarliga infektioner:</i> <ul style="list-style-type: none">• Bakteriemi• Bakteriell meningit• Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
<i>Barn över 2 månader, kroppsvikt på ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg var 12:e timme <i>Allvarligare infektioner:</i> 50 mg/kg var 8:e timme, 10 dagar	50 mg/kg var 8:e timme, 7–10 dagar
<i>Spädbarn från 1 månad till yngre än 2 månader:</i>	30 mg/kg var 12:e timme <i>Allvarligare infektioner:</i> 30 mg/kg var 8:e timme, 10 dagar	30 mg/kg var 8:e timme, 7–10 dagar

Uppgifterna om spädbarn yngre än 2 månader är begränsade. En dosrekommendation på 30 mg/kg var 12:e eller 8:e timme fastställdes med grund i farmakokinetiska data från barn äldre än 2 månader och bedöms vara lämplig för spädbarn från 1 månad till yngre än 2 månader.

För barn som väger > 40 kg tillämpas samma dosrekommendationer som för vuxna.

För patienter som är äldre än 12 år med en kroppsvikt på < 40 kg tillämpas samma rekommendationer som för yngre patienter med en kroppsvikt på < 40 kg.

Den rekommenderade maximala dosen per dag på 2 g var 8:e timme för vuxna ska inte överskridas.

Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion:

För patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen cefepim justeras för att kompensera för njurarnas långsammare eliminationshastighet.

Vuxna och ungdomar (>12 år och kroppsvikt över 40 kg):

För patienter med lätt till måttlig nedsatt njurfunktion rekommenderas en initialdos på 2,0 g cefepim.

Tabellen nedan visar efterföljande underhållsdos:

Kreatininclearance [ml/min]	Rekommenderad underhållsdos: Singeldos och dosintervall	
	Allvarliga infektioner:	Mycket allvarliga infektioner:
	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriemi • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit) • Akuta gallvägsinfektioner 	<ul style="list-style-type: none"> • Svårartade infektioner i buken • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dos, inga justeringar krävs)	2 g var 12:e timme	2 g var 8:e timme
30–50	2 g var 24:e timme	2 g var 12:e timme
11–29	1 g var 24:e timme	2 g var 24:e timme
≤10	0,5 g var 24:e timme	1 g var 24:e timme

Dialyspatienter:

Hos patienter som genomgår hemodialys kommer ca 68 % av den totala mängden cefepim i kroppen vid början av dialysen att elimineras under en dialysperiod på 3 timmar. Farmakokinetisk modellering indikerar att dosreduktion är nödvändig för dessa patienter. Följande dos rekommenderas:

Initialdos på 1 g under cefepimbehandlingens första dag följt av 500 mg per dag förutom vid febril neutropeni för vilket den rekommenderade dosen är 1 g per dag.

På dialysdagar bör cefepim administreras efter genomgången dialys. Om möjligt ska cefepim administreras vid samma tid varje dag.

För patienter som genomgår kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) rekommenderas följande dos:

- 1 g cefepim var 48:e timme vid allvarliga infektioner (bakteriemi, pneumoni, svårartade urinvägsinfektioner [inklusive pyelonefrit], akuta gallvägsinfektioner)
- 2 g cefepim var 48:e timme vid mycket allvarliga infektioner (bukinfektioner, peritonit, empirisk behandling av patienter med febril neutropeni)

Spädbarn från 1 månad och barn upp till 12 år med en kroppsvikt på ≤ 40 kg

En dos på 50 mg/kg för patienter från 2 månader till 12 år (se avsnitt 5.2) och en dos på 30 mg/kg för spädbarn från 1 månad till 2 månader är jämförbar med en dos på 2 g för vuxna inklusive samma förlängning av dosintervall som visas i tabellen nedan.

Barn från 2 månader upp till 40 kg kroppsvikt (ca 12 år)

Singeldos (mg/kg kroppsvikt) och dosintervall		
Kreatininclearance [ml/min]	Allvarliga infektioner:	Mycket allvarliga infektioner:
	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriemi • Bakteriell meningit • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dos, inga justeringar)	50 mg/kg var 12:e timme	50 mg/kg var 8:e timme

krävs)		
30–50	50 mg/kg var 24:e timme	50 mg/kg var 12:e timme
11–29	25 mg/kg var 24:e timme	50 mg/kg var 24:e timme
≤10	12,5 mg/kg var 24:e timme	25 mg/kg var 24:e timme

Spädbarn från 1 månad till yngre än 2 månader

Singeldos (mg/kg kroppsvikt) och dosintervall		
Kreatininclearance [ml/min]	<i>Allvarliga infektioner:</i> • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)	<i>Mycket allvarliga infektioner:</i> • Bakteriemi • Bakteriell meningit • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dos, inga justeringar krävs)	30 mg/kg var 12:e timme	30 mg/kg var 8:e timme
30–50	30 mg/kg var 24:e timme	30 mg/kg var 12:e timme
11–29	15 mg/kg var 24:e timme	30 mg/kg var 24:e timme
≤10	7,5 mg/kg var 24:e timme	15 mg/kg var 24:e timme

Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre:

Eftersom äldre patienter löper ökad risk för nedsatt njurfunktion ska dosbestämningen ske med försiktighet och patientens njurfunktion ska övervakas. Dosjustering rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Behandlingstidens längd:

Behandlingstidens längd är vanligtvis 7 till 10 dagar. I allmänhet ska cefepim inte administreras under en period kortare än 7 dagar eller längre än 14 dagar per behandling. För empirisk behandling av febril neutropeni är behandlingstiden vanligtvis 7 dagar eller till dess att neutropenin försvunnit.

Administreringsätt:

Efter beredning på lämpligt sätt kan cefepim administreras genom **direkt intravenös injektion** under 3 till 5 minuter eller injiceras in i ett administreringsset medan patienten får kompatibel intravenösvätska eller genom **intravenös infusion** under 30 minuter. För inkompatibiliteter och instruktioner för rekonstituering av läkemedelsprodukter före administrering, se avsnitt 6.2 och 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Cefepim är kontraindicerat för patienter som tidigare haft överkänslighetsreaktioner mot cefepim, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1., mot andra cefalosporiner eller mot någon annan betalaktamantibiotika - (t.ex. penicillin, monobaktamer eller karbapenemer).

På grund av att det innehåller L-arginin är denna produkt även kontraindicerad för patienter med överkänslighet mot L-arginin och acidosis. Därför rekommenderas försiktighet i fall av hyperkalemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Överkänslighetsreaktioner

Liksom vid användning av alla betalaktama antibakteriella medel har svåra och i några fall dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats. Vid allvarlig överkänslighetsreaktion måste behandlingen med cefepim omedelbart avbrytas och lämplig akutbehandling måste inledas.

Innan behandling med cefepim inleds ska utförlig utfrågning göras för att bedöma om patienten tidigare haft överkänslighetsreaktioner mot cefepim, betalaktamer eller andra läkemedelsprodukter. I 10 % av fallen föreligger korsreaktivitet mellan överkänslighet mot penicillin och cefalosporiner.

Cefepim ska administreras med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av astma eller allergisk diates. Patienten måste övervakas noggrant under den första administreringen.

Avbryt omedelbart behandlingen vid en allergisk reaktion. Vid allvarliga reaktioner som har utlösts på grund av överkänslighet kan man behöva sätta in epinefrin eller någon annan typ av stödbehandling.

Antibakteriell aktivitet hos cefepim

På grund av den relativt begränsade antibakteriella aktiviteten hos cefepime är läkemedlet inte lämpligt för vissa typer av infektioner såvida patogenen inte redan är dokumenterad och man känner till att det råder känslighet eller om det råder mycket stark misstanke om att den (de) mest sannolika patogenen(erna) skulle vara lämpliga för behandling med cefepim (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller andra tillstånd som kan påverka njurfunktionen, ska dosen med cefepim justeras för att kompensera för njurarnas långsammare eliminationshastighet. På grund av att höga och långvariga koncentrationer av antibiotika i serum kan förekomma vid vanlig dos hos patienter med njurinsufficiens eller andra tillstånd som kan påverka njurfunktionen ska underhållsdosen minskas när cefepim administreras till sådana patienter. Fortsatt dosering ska fastställas efter grad av nedsatt njurfunktion, infektionens svårighetsgrad och känslighet för de orsakande organismerna (se avsnitt 4.2 och 5.2). Under övervakning efter lansering har följande allvarliga biverkningar rapporterats: reversibel encefalopati (medvetandestörningar inklusive förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning och koma), myokloni, kramper (inklusive icke-konvulsiv status epilepticus) och/eller njursvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fall förekom hos patienter med nedsatt njurfunktion som fick doser av cefepim som översteg rekommendationsdoserna.

I allmänhet försvann symtomen på neurotoxicitet efter avbruten cefepimbehandling och/eller efter hemodialys. Dock har några fall haft dödlig utgång.

Njurfunktionen ska övervakas noga om läkemedel med nefrotoxisk potential, såsom aminoglykosider och potent diuretika, administreras tillsammans med cefepim.

Försiktighet

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inbegripet cefepim, och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. CDAD måste övervägas för alla patienter som får diarré efter användning av antibiotika. Noggrann sjukdomsanamnes är nödvändig då CDAD har rapporterats förekomma två månader efter administrering med antibakteriella medel. Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det vara nödvändigt att avbryta pågående antibiotikaanvändning som inte är riktad direkt mot *C. difficile*.

Liksom med andra antibiotika kan användning av cefepim leda till överväxt av okänsliga organismer. Om en superinfektion inträffar under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Geriatrisk användning

Av de fler än 6 400 vuxna som behandlats med cefepim i kliniska studier var 35 % 65 år eller äldre medan 16 % var 75 år eller äldre. Hos geriatriska patienter i kliniska studier som fick vanlig rekommenderad dos för vuxna var den kliniska effekten och säkerheten jämförbar med den kliniska effekten och säkerheten hos icke-geriatriska vuxna patienter, såvida patienterna inte hade njurinsufficiens. Det förekom en måttlig förlängning av eliminationens halveringstid och lägre njurclearancevärden jämfört med de hos yngre patienter. Justering av doseringen rekommenderas om njurfunktionen är påverkad (se avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt och 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper).

Cefepim utsöndras kraftigt ur njurarna och risken för toxiska reaktioner mot detta läkemedel kan vara större för patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av att äldre patienter har större benägenhet för nedsatt njurfunktion ska dosbestämning ske med försiktighet och njurfunktionen ska övervakas (se avsnitt 4.8 Biverkningar och 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper). Allvarliga biverkningar, inklusive reversibel encefalopati (medvetandestörningar inklusive förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning och koma),

myokloni, kramper (inklusive icke-convulsiv status epilepticus) och/eller njursvikt har förekommit hos geriatriska patienter med njurinsufficiens som fått vanlig dos av cefepim (se avsnitt 4.8 – Biverkningar).

Påverkan på serologiska undersökningar

Ett positivt Coombs test, utan någon indikation på hemolys, har rapporterats för patienter som behandlats med cefepim två gånger per dygn.

Antibiotika av cefalosporintyp kan framkalla en falsk positiv reaktion på glukos i urinen med tester där kopparhalten reduceras (Benedicts eller Fehlings lösning eller Clinitest-tabletter), men inte med enzymbaserade tester (glukosoxidas) på glukosuri. Därför rekommenderas användning av glukostest som är baserade på enzymatiska glukosoxidasreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts.

Positivt Coombs test utan hemolys påvisades hos patienter som fick cefepim två gånger per dag (se avsnitt 4.8).

Falskt positiva resultat kan uppstå vid bestämning av glukos i urinen varför glukosoxidasmetoden föreslås. Samtidig behandling med bakteriostatisk antibiotika kan ha påverkan på betalaktamantibiotikans effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I försök med råttor har man inte konstaterat nedsatt fertilitet. Det finns inga uppgifter om huruvida människors fertilitet påverkas.

Graviditet

Reproduktionsstudier utförda på möss, råttor och kaniner har inte visat någon evidens för fosterskador. Adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor har dock inte genomförts. På grund av att reproduktionsstudier utförda på djur inte alltid överensstämmer med mänskliga reaktioner ska detta läkemedel endast användas vid graviditet om det är helt nödvändigt.

Amning

Cefepim utsöndras i mänsklig bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Försiktighet bör iaktas när cefepim administreras till en ammande kvinna, och barnet ska då övervakas noga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedelsproduktens effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Eventuella skadliga reaktioner såsom förändrat medvetandetillstånd, yrsel, förvirring eller hallucinationer kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna klassificeras enligt följande kategorier, enligt system-/organklass, MedDRA-terminologi och MedDRA-frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $\leq 1/100$, sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras i ordning av minskande svårighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Tabell: Biverkningar av läkemedlet som rapporterats under klinisk prövning eller prövning efter lansering

Systemorganklass	Frekvens	MedDRA Term
<i>Infektioner och angrepp</i>	Mindre vanliga	Oral candidiasis, vaginal infektion
	Sällsynta	Candidiasis

Blod- och lymfsystemet	Mycket vanliga	Positivt Coombs test
	Vanliga	Förlängd protrombintid, partiell förlängd tromboplastintid, anemi, eosinofili
	Mindre vanliga	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni
	Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi ^a , hemolytisk anemi ^a , agranulocytos
Immunsystemet	Sällsynta Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion, angioödem Anafylaktisk chock
Näringsämnen och näringsomsättning	Ingen känd frekvens	Falskt positivt glukos i urin
Psykiatri	Ingen känd frekvens	Förvirring, hallucinationer
Nervsystemet	Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Huvudvärk Konvulsioner, parestesi, dysguesi, yrsel Koma, medvetandesänkning, encefalopati, förändrat medvetandetillstånd, myokloni
Blodkärl	Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Flebit vid infusionsstället Vasodilation Blödning ^a
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Diarré Pseudomembranös kolit, kolit, nausea, kräkningar Buksmärtor, förstoppning Magtarmsjukdomar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjd alaninaminotransferas, Förhöjd aspartataminotransferas, Förhöjda nivåer av bilirubin i blod
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Hudutslag Erytem, urticaria, pruritus Toxisk epidermal nekrolys ^a , Stevens-Johnsons syndrom ^a , erythema multiforme ^a
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjd nivå av urea i blod, förhöjd nivå av kreatinin i blod Njursvikt, toxisk nefropati ^a
Fortplantningsorgan och bröstkörtlar	Sällsynta	Genital pruritus

<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Reaktioner vid infusionsställe, injektionsställe
	Mindre vanliga Sällsynta	smärta, inflammation vid injektionsstället Pyrexia, inflammation vid infusionsstället Frossa
<i>Utredningar</i>	Vanliga	Ökad alkalisk fosfat

^aBiverkningar som allmänt anses orsakade av klassens övriga innehållsämnen.

Pediatrik population

Cefepims säkerhetsprofil för spädbarn och barn är liknande den som ses hos vuxna. Den mest frekvent rapporterade biverkning som anses vara relaterad till cefepim i kliniska studier var hudutslag.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

Vid allvarig överdosering, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kommer hemodialys att underlätta utförelsen av cefepim ur kroppen; peritonealdialys har ingen verkan. Oavsiktlig överdosering har förekommit när höga doser givits till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 – Dosering och administrering och 4.4 – Varningar och försiktighet). Symtom på överdos inkluderar encefalopati (medvetandestörningar inklusive förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning och koma), myokloni och kramper (se avsnitt 4.8).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: fjärde generationens cefalosporiner, ATC-kod: J01DE01

Verkningsmekanism

Cefepim verkar genom att hämma den bakteriella cellväggssyntesen (i tillväxtfasen), genom hämning av penicillinbindande proteiner (PBP) som transpeptidaser. Detta resulterar i en baktericid verkan.

PK/PD-förhållande

Effekten beror till stor del på den tid det tar för läkemedelsnivåerna att överskrida den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för patogenen i fråga.

Resistensmekanism

Cefepim har liten affinitet för kromosomkodade betalaktamaser och är i hög grad resistent mot hydrolyt genom de flesta betalaktamaser.

Bakteriell resistens mot cefepim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- Minskad affinitet till penicillinbindande proteiner för cefepim.
- Produktion av β -laktamaser som effektivt kan hydrolysera cefepim (till exempel flera av de breda spektrums- och kromosomalt medierade β -laktamaserna).
- Impermeabilitet hos det yttre membranet, vilket begränsar cefepims tillträde till penicillinbindande proteiner i gramnegativa organismer.

Effluxpumpar för aktiva substanser.

Det föreligger partiell eller total korsresistens mellan cefepim och övriga cefalosporiner och penicilliner.

Prövning av cefepim utförs genom användning av standardiserade spädningsserier. Nedanstående minsta hämmande koncentrationer (MIC) har fastställts för känsliga och resistenta bakterier:
Brytpunkter enligt EUCAST (Europeiska kommittén för resistensbestämning) (2014-01-01)

Patogen	känslig	resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	not ²	not ²
<i>Streptococcus</i> (grupp A, B, C, G)	not ³	not ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Streptokocker i viridansgruppen	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l ⁴	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
PD/PK-brytpunkter (ej artrelaterade) ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Brytpunkter relaterade till högdosbehandling.
- 2 Slutsatser om stafylokockers cefalosporinkänslighet kan dras av känsligheten mot cefoxitin, förutom för ceftazidim, cefixim och ceftibuten som inte har brytpunkter och som inte ska användas för infektioner med stafylokocker.
- 3 Slutsatser om cefalosporinkänsligheten hos streptokock-grupperna A, B, C och G kan dras av känsligheten för benzympenicillin.
- 4 Isolat med MIC-värden över den känsliga brytpunkten är mycket sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering av och antimikrobiella känslighetstester på varje sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste isolatet skickas till ett referenslaboratorium. Innan det finns belegg för klinisk respons för bekräftade isolat med ovanstående MIC-värden ovanför den aktuella resistensbrytpunkten ska de rapporteras som resistenta.
- 5 Brytpunkterna gäller vid daglig intravenös dos på 2 g x 2 och en hög dos på minst 2 g x 3.

Känslighet

Förekomsten av resistens i separata bakteriestammar kan variera beroende på geografiskt område och tidpunkt, så vi rekommenderar att man inhämtar lokal information om känslighet för stammar innan man inleder behandlingen.

Cefepim verkar vanligtvis mot nedanstående mikroorganismer *in vitro* (status: december 2012).

Normalt känsliga arter
Grampositiva aerober
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. penicillinresistenta stammar) ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Gramnegativa aerober
<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>
Arter där resistens kan utgöra ett problem vid användning
Grampositiva aerober
<i>Staphylococcus aureus</i> ³

<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gramnegativa aerober
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Naturligt resistenta arter
Grampositiva aerober
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistent)
Gramnegativa aerober
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerober
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Övriga
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^o Tillgängliga data saknas vid tidpunkten för publicering av denna tabell. Känslighet antas i primär litteratur, vetenskapliga standardverk och terapeutiska rekommendationer.

⁺ I minst ett område är resistensnivån högre än 50 %.

% Stammar som producerar ESBL (betalaktamas med utvidgat spektrum) är alltid resistenta.

³ I öppenvårdssammanhang är resistensgraden <10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cefepims farmakokinetiska egenskaper är linjära mellan nivåerna 250 mg till 2 g intravenöst; de påverkas inte av behandlingstiden.

Absorption

Efter intravenös administrering av 2 g under 30 minuter till friska frivilliga personer var de högsta koncentrationerna i plasma (C_{max}) 126–193 µg/ml.

Distribution

Cefepim distribueras väl i kroppsvätskor och vävnader. Mellan nivåerna 250 mg till 2 g förändras den relativa vävnadsdistributionen av cefepim inte i relation till den administrerade dosen. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state är 18 l. Det finns ingen evidens för ackumulering hos friska studiepersoner som fått doser upp till 2 g intravenöst med 8 timmars intervall under 9 dagar. Proteinbindning i serum för cefepim är <19 % oberoende av serumkoncentrationer. Elimineringens halveringstid är i genomsnitt omkring 2 timmar.

Biotransformation

Cefepim metaboliseras i liten omfattning. Den primära metaboliten är N-metylpyrrolidinoxid, en tertiär amin, som svarar för omkring 7 % av dosen.

Eliminering

Genomsnittlig total kroppsclearance är 120 ml/min. Genomsnittlig njurclearance av cefepim är 110 ml/min, vilket visar att cefepim nästan enbart elimineras via njurmekanismer, huvudsakligen genom glomerulär

filtrering. Omkring 85 % av dosen cefepim återfinns oförändrad i urinen, vilket leder till höga koncentrationer av cefepim i urin. Efter intravenös administrering av 500 mg cefepim kunde cefepim ej påvisas i plasma efter 12 timmar eller i urin efter 16 timmar.

Äldre:

Distribution av cefepim har testats på äldre män och kvinnor (> 65 år). Säkerheten och effekten för äldre patienter är jämförbar med den för vuxna, medan eliminationens halveringstid var något förlängd och njurclearancevärdena var lägre hos äldre patienter. Dosjustering krävs vid samtidig nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt "Vuxna med nedsatt njurfunktion" och 4.4. Varningar och försiktighet "Äldre").

Pediatrik population:

Farmakokinetiken vad gäller singeldos och flera doser cefepim har utvärderats hos patienter från 2 månader till 16 år som fått doser på 50 mg/kg via intravenös infusion; flera doser administrerades var 8:e eller 12:e timme under åtminstone 48 timmar.

De genomsnittliga koncentrationerna av cefepim i plasma efter den första dosen liknade dem i steady-state och en liten ackumulering observerades när de resterande doserna administrerades.

Värdena för övriga farmakokinetiska parametrar hos spädbarn och barn, bedömda både efter första dosen och i steady-state, skiljde sig inte åt oavsett dosintervall (var 12:e timme eller var 8:e timme). Det fanns inga skillnader mellan de farmakokinetiska värdena varken mellan patienter av olika åldrar eller mellan män och kvinnor.

Efter administrering av en intravenös singeldos var genomsnittlig total kroppsclearance 3,3 ml/min/kg och distributionsvolymen var 0,3 l/kg. Total genomsnittlig eliminationshalveringstid var 1,7 timmar. Den andel cefepim som återfanns oförändrad i urin var 60,4 % av administrerad dos och njurclearance var den huvudsakliga elimineringsvägen med ett genomsnittligt värde på 2,0 ml/min/kg.

Nedsatt njurfunktion:

Studier gjorda på försökspersoner med varierande grad av njurinsufficiens har visat på en signifikant förlängning av eliminationshalveringstiden. Det finns ett linjärt förhållande mellan individuell kroppsclearance och kreatininclearance hos personer med nedsatt njurfunktion.

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden hos dialyspatienter är 13 timmar (hemodialys) och 19 timmar för kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Vid administrering av singeldos på 1 g är cefepims kinetik oförändrad hos patienter med cystisk fibros och leverdysfunktion. Därför krävs ingen dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fastän inga långtidsstudier utförts på djur för att utvärdera karcinogen benägenhet har *in vivo*- och *in vitro*-tester visat att cefepim inte är genotoxiskt.

Djurstudier har visat att dagliga doser upp till 10 gånger större än rekommenderad dos för människor inte har några direkta eller indirekta skadliga effekter på reproduktion, embryonal utveckling/fosterutveckling, dräktighetens längd eller peri-/postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar med Cefepim MIP Pharma får **inte** blandas med någon av följande antibiotika: metronidazol, vankomycin, gentamicin, tobramycinsulfat och netilmicinsulfat på grund av att fysikaliska eller kemiska inkompatibiliteter kan uppstå. Om samtidig behandling är indikerad måste sådana medel administreras separat. Alla parenterala produkter ska inspekteras visuellt för lösa partiklar före administrering. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

27 månader

Hållbarhet för beredd lösning

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos den beredda lösningen är 2 timmar vid 25°C och 24 timmar vid 2-8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cefepim MIP Pharma 1 g levereras i 15 ml ofärgad injektionsflaska av typ I-glas förseglad med propp av bromobutylgummi och snäpplock, och innehåller ett vitt till svagt gult pulver.

Cefepim MIP Pharma 2 g levereras i 50 ml ofärgad injektionsflaska av typ II-glas förseglad med propp av bromobutylgummi och snäpplock.

Förpackningsstorlekar: förpackningar med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Beredning av lösning för intravenös injektion

Injektionsflaskans innehåll löses i 10 ml spädningsvätska enligt vad som anges i tabellen nedan. Beredd lösning injiceras långsamt under 3 till 5 minuter – antingen direkt i en ven eller direkt i kanylen på ett infusionsystem medan patienten får en infusion av kompatibel intravenös lösning.

Beredning av lösning för intravenös infusion

För intravenös infusion, rekonstituera 1 g eller 2 g cefepimlösning som angivits ovan för direkt intravenös administrering och tillsätt erforderad mängd av den resulterande lösningen till en behållare med en av de kompatibla intravenösa vätskorna (rekommenderad slutlig volym: omkring 40–50 ml). Den beredda lösningen ska administreras under ca 30 minuter.

Nedanstående tabell innehåller instruktioner för rekonstituering:

Dosering och administreringssätt	Tillsatt spädningsvätska [ml]	Slutlig volym [ml]	Koncentration (ungefär, i mg/ml)
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Nedanstående spädningsvätskor är lämpliga för beredning av lösningen:

- Vatten för injektionsvätskor
- Glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

Rekonstitueringen/spädningen ska äga rum under aseptiska förhållanden. Tillsatt rekommenderad volym av rekonstituerad lösning och skaka lätt tills injektionsflaskans innehåll lösts upp helt.
Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Se avsnitt 6.2 för inkompatibiliteter.

Inspektera injektionsflaskan före användning. Lösningen får endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Använd endast klara lösningar.

Liksom andra cefalosporiner kan cefepimlösningar få en gul till bärnstensfärgad färg beroende på hur det förvaras. Detta har dock ingen negativ inverkan på produktens effekt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tyskland
Tfn: 0049 (0) 6842 9609 0
Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cefepim MIP Pharma 1 g: 31606
Cefepim MIP Pharma 2 g: 31607

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 29.01.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.11.2021