

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefepime AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Cefepime AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Cefepime AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,19 g monohydrátu cefepímium-dichloridu, čo zodpovedá 1 g cefepímu.

Cefepime AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,38 g monohydrátu cefepímium-dichloridu, čo zodpovedá 2 g cefepímu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až takmer biely kryštalický prášok.

Po rekonštitúcii má roztok pH medzi 4,2 a 5,2 a osmolaritu medzi 383 a 389 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefepime AptaPharma je indikovaný na liečbu 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:

Liečba pacientov s bakteriémiou v kombinácii alebo potenciálne v kombinácii s jednou z nižšie uvedených infekcií:

- komunitne získané infekcie dolných dýchacích ciest a ťažkým zápalom pľúc,
- komplikované a nekomplikované infekcie močových ciest,
- febrilné epizódy u pacientov s neutropéniou. Pri empirickej liečbe pacientov s febrilnou neutropéniou: Cefepím v monoterapii je indikovaný na empirickú liečbu pacientov s febrilnou neutropéniou. U pacientov s vysokým rizikom závažnej infekcie (napr. pacienti, ktorí nedávno podstúpili transplantáciu kostnej drene, pacienti s hypotenziou, hematologickými malignitami alebo závažnou alebo dlhotrvajúcou neutropéniou) nemusí byť monoterapia antibiotikom vhodná. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na podporu účinnosti monoterapie cefepímom u týchto pacientov (pozri časť 5.1).
- infekcie žlčových ciest.

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

- febrilné epizódy počas neutropénie, ak je predpokladané trvanie neutropénie krátke. Klinické údaje dostupné pre dojčatá a deti neumožňujú odporučiť použitie cefepímu v monoterapii.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania týkajúce sa vhodného používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti s normálnou funkciou obličiek

Zvyčajné odporúčané dávkovanie pri monoterapii alebo pri súbežnom podávaní s inými liekmi je nasledovné:

Typ infekcie	Jednorazové dávky, cesta podania	Frekvencia podávania
Komunitne získané infekcie dýchacích ciest Nekomplikovaná pyelonefritída	1 g i.v. alebo i.m.	2-krát denne
Závažné infekcie: septikémia/bakteriémia, pneumónia, komplikované infekcie močových ciest, infekcie žlčových ciest	2 g i.v.	2-krát denne
Febrilné príhody u pacientov s neutropéniou*	2 g i.v.	2 to 3-krát denne
Závažné infekcie spôsobené <i>Pseudomonas</i>	2 g i.v.	3-krát denne

* Dávka 2 g trikrát denne sa podávala len ako monoterapia.

Liečba zvyčajne trvá 7 až 10 dní, hoci závažnejšie infekcie môžu vyžadovať dlhšiu liečbu. Pri liečbe febrilných epizód u pacientov s neutropéniou nesmie byť zvyčajné trvanie liečby kratšie ako 7 dní alebo má liečba pretrvávajúť do vymiznutia neutropéniie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Cefepím sa vylučuje obličkami, a to výlučne glomerulárnou filtráciou. V dôsledku toho sa u pacientov so zníženou funkciou obličiek (glomerulárna filtrácia < 50 ml/min) musí dávkovanie upraviť tak, aby sa kompenzovala nižšia rýchlosť eliminácie obličkami. Glomerulárna filtrácia sa musí odhadnúť, aby sa určila udržiavacia dávka.

Protokoly o úprave dávkovania u osôb so zníženou funkciou obličiek sú opísané v nasledujúcej tabuľke:

Normálne dávkovanie	Klírens kreatinínu [ml/min]			Hemodialýza
	50 – 30	29 – 11	≤ 10	
1 g, dvakrát denne	1 g, raz za deň	500 mg raz za deň	250 mg raz za deň	začiatočná dávka: 1 g, po ktorej nasleduje dávka 500 mg raz denne*
2 g, dvakrát denne	2 g, raz za deň	1g, raz za deň	500 mg raz za deň	začiatočná dávka: 1 g, po ktorej nasleduje dávka 500 mg raz denne
2 g, trikrát denne	1 g, 3-krát za deň	1 g, 2-krát za deň	1 g, raz za deň	začiatočná dávka: 1 g, po ktorej nasleduje dávka 500 mg raz denne

50 mg/kg 3-krát denne	25 mg/kg 3-krát za deň	25 mg/kg 2-krát za deň	25 mg/kg raz za deň	
------------------------------	------------------------	------------------------	---------------------	--

* V dialyzačných dňoch sa musí podať po ukončení dialýzy.

Ak sú k dispozícii iba hladiny kreatinínu v sére, na odhad klirensu kreatinínu sa môže použiť Cockcroftova-Gaultova rovnica. Sérový kreatinín má odrážať vyrovnaný stav funkcie obličiek:

$$\text{u mužov: CrCl} = \frac{\text{telesná hmotnosť (v kg)} \times (140 - \text{vek [v rokoch]})}{72 \times \text{hladina kreatinínu v sére (v mg/dl)}}$$

u žien: CrCl = 0.85 x hodnota u mužov

U pacientov na hemodialýze farmakokinetické vlastnosti cefepímu ukazujú, že je potrebné znížiť dávky. Títo pacienti musia prvý deň dostať začiatočnú dávku 1 g, po ktorej nasleduje 500 mg v nasledujúcich dňoch. Približne 68 % celkového cefepímu prítomného v tele sa vylúči po 3 hodinách dialýzy. V dňoch dialýzy sa cefepím musí podávať po ukončení dialýzy. Pokiaľ je to možné, cefepím sa má podávať každý deň v rovnakom čase.

U pacientov na kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze sa cefepím môže podávať v dávkach odporúčaných pre osoby s normálnou funkciou obličiek, ale každých 48 hodín.

Pediatrická populácia

Dospievajúci vo veku nad 12 rokov > 40 kg

Zvyčajné odporúčané dávky pri monoterapii alebo pri súbežnom podávaní s inými liekmi sú rovnaké ako u dospeljej populácie. Dĺžka liečby je tiež rovnaká ako odporúčaná u dospeljej populácie.

Deti vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov ≤ 40 kg:

50 mg/kg i.v., 3-krát denne. Klinické údaje dostupné pre dojčatá a deti neumožňujú odporučiť použitie cefepímu v monoterapii.

Dĺžka liečby je rovnaká ako u dospeljej populácie a zvyčajne trvá 7 až 10 dní, hoci závažnejšie infekcie môžu vyžadovať dlhšiu liečbu. Pri liečbe febrilných epizód u pacientov s neutropéniou nemá byť obvyklá dĺžka liečby kratšia ako 7 dní alebo má liečba pretrvávajúť do vymiznutia neutropénie.

Spôsob podávania

Cefepime AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok sa môže podávať intravenózne (i.v.) pomalou i.v. injekciou od 3 do 5 minút, infúziou trvajúcou 30 minút alebo hlbokou intramuskulárnou injekciou (i.m.). **Cefepime AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok** sa môže podávať intravenózne (i.v.) pomalou i.v. injekciou od 3 do 5 minút alebo infúziou trvajúcou 30 minút (pozri časť 6.6).

Rekonštituovaný roztok Cefepime AptaPharma je číry a prakticky bez viditeľných častíc.

4.3 Kontraindikácie

Cefepím je kontraindikovaný u pacientov, ktorí predtým mali:

- reakcie z precitlivenosti na cefepím alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- reakcie z precitlivenosti na iné cefalosporíny (pozri časť 4.4) alebo beta-laktámové antibiotiká (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Encefalopatia

Betalaktámové antibiotiká sú spojené s rizikom encefalopatie (zmätenosť, porucha vedomia, epilepsia alebo abnormálne pohyby), najmä v prípade predávkovania a/alebo poruchy funkcie obličiek, najmä u starších pacientov.

Reakcie z precitlivosti

Výskyt akýchkoľvek príznakov alergie si vyžaduje ukončenie liečby.

Podobne ako pri iných betalaktámových antibiotikách boli hlásené prípady závažných a niekedy fatálnych reakcií z precitlivosti.

Pred začatím liečby cefepímom sa má starostlivo zistiť, či pacient nemal v minulosti reakcie z precitlivosti na cefepím, betalaktámové antibiotiká alebo iné lieky. Miera skřížených reakcií medzi penicilínom a cefalosporínmi je 5 - 10 %. Cefalosporíny sa majú používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov citlivých na penicilín. Počas podávania prvej dávky je potrebný prísny lekársky dohľad.

Použitie cefalosporínov je kontraindikované u osôb s anamnézou okamžitej alergie na cefalosporíny.

V prípade akýchkoľvek pochybností musí byť lekár prítomný počas podávania prvej dávky, za účelom liečby prípadnej anafylaktickej reakcie.

Cefepime AptaPharma sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s astmou alebo u pacientov, ktorí sú náchylní na alergie.

Závažné hypersenzitívne reakcie môžu vyžadovať podanie adrenalínu alebo inú podpornú liečbu.

Hnačka spojená s Clostridioides difficile

Prípady hnačky spojenej s *Clostridioides difficile* boli hlásené pri používaní mnohých antibiotík vrátane Cefepimu AptaPharma. Táto hnačka môže byť rovnako závažná ako pseudomembranózna kolitída, ktorá môže byť život ohrozujúca. Je dôležité, aby sa táto diagnóza zvažila u pacientov, u ktorých sa hnačka vyskytla počas užívania antibiotík alebo po ňom, pretože prípady boli pozorované až 2 mesiace po ukončení liečby.

Takáto príhoda, ktorá je pri cefalosporínoch zriedkavá, vyžaduje okamžité ukončenie liečby a začatie vhodnej špecifickej antibiotickej liečby. V tomto prípade je potrebné vyhnúť sa podávaniu liekov podporujúcich stázu stolice.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší alebo rovný 50 ml/min) alebo s inými stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, sa musí dávkovanie cefepímu upraviť (pozri časť 4.2), aby sa kompenzovala znížená rýchlosť eliminácie cefepímu a aby sa zabránilo klinickým reakciám spôsobeným vysokými plazmatickými koncentráciami antibiotika.

Dávkovanie sa musí prispôbiť stupňu poruchy funkcie obličiek, závažnosti infekcie a citlivosti vyvolávajúcich organizmov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Superinfekcia

Tak ako pri iných antibiotikách, aj pri použití cefepímu môže dôjsť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Ak sa počas liečby vyskytne sekundárna infekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

Starší pacienti

Zo 6 400 dospelých zaradených do klinických štúdií bolo 35 % starších ako 65 rokov a 16 % starších ako 75 rokov. Skúmala sa distribúcia cefepímu u starších pacientov (> 65 rokov). U osôb s normálnou funkciou obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Keďže sa však funkcia obličiek s vekom znižuje, dávkovanie sa musí prispôbiť stavu funkcie obličiek pacienta (pozri časti 4.2 a 5.2). Odporúča sa monitorovať funkciu obličiek, ak sa cefepím podáva súbežne s inými potenciálne nefrotoxickými antibiotikami (najmä aminoglykozidmi) alebo so silnými diuretikami.

Interferencia s laboratórnymi analýzami

U pacientov liečených cefepímom dvakrát denne boli hlásené pozitívne výsledky Coombsových testov bez dôkazu hemolýzy.

Pri testoch na redukciu medi boli hlásené falošne pozitívne výsledky na glukózu v moči. Preto sa odporúča používať glukózové testy založené na enzymatických glukóza-oxidázových reakciách.

Antibakteriálna aktivita

Vzhľadom na relatívne obmedzené spektrum antibakteriálnej aktivity cefepím nie je vhodný na liečbu niektorých typov infekcií, pokiaľ patogén nebol ešte zdokumentovaný a nie je známe, či je citlivý alebo pokiaľ existuje veľmi vysoké podozrenie, že veľmi pravdepodobne nebude patogén (patogény) vhodný (vhodné) na liečbu cefepímom (pozri časť 5.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Bakteriostatické antibiotiká

Súbežná liečba bakteriostatickými antibiotikami môže interferovať s účinkom betalaktámových antibiotík.

Špecifické problémy súvisiace s nerovnováhou INR (International Normalised Ratio)

U pacientov dostávajúcich antibiotiká boli hlásené početné prípady zvýšenej perorálnej antikoagulačnej aktivity. Rizikovými faktormi sa zdajú byť infekčný alebo zápalový kontext, ako aj vek a celkový stav pacienta. Za týchto okolností je ťažké rozlišovať medzi infekčnou patológiou a jej liečbou, pokiaľ ide o výskyt nerovnováhy INR. Niektoré triedy antibiotík sú však častejšie s týmto spájané, najmä fluorochinolóny, makrolidy, cyklíny, kotrimoxazol a niektoré cefalosporíny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na základe údajov u zvierat neexistujú dôkazy, že cefepím spôsobuje malformácie alebo má fetotoxické účinky. Vzhľadom na absenciu adekvátnych kontrolovaných klinických štúdií u tehotných žien sa odporúča, aby sa cefepím používal u tehotných žien len vtedy, ak je to jednoznačne potrebné a ak terapeutický prínos odôvodňuje potenciálne riziko.

Dojčenie

Cefepím sa vylučuje do ľudského materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách a požité množstvá sú oveľa nižšie ako terapeutické dávky.

Preto sa cefepím má používať počas dojčenia len po veľmi starostlivom zvážení očakávaného prínosu a potenciálneho rizika. Ak sa u dojčaťa objaví hnačka, kandidóza alebo vyrážka, dojčenie (alebo liek) sa má prerušiť.

Fertilita

U potkanov sa nepozorovalo žiadne poškodenie fertility. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch cefepímu na ľudskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek môže mať významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, najmä z dôvodu možného výskytu encefalopatie (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

4.8 Nežiaduce účinky

V tabuľke nižšie je zoznam nežiaducich účinkov zoradených podľa tried orgánových systémov (terminológia MedDRA) a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: 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 (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Orálna kandidóza, Kandidóza Vaginálna infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté Menej časté Neznáme	Anémia, eozinofília Trombocytopenia, leukopénia, neutropénia Aplastická anémia ^a , hemolytická anémia*, agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Anafylaktická reakcia, angioedém Anafylaktický šok
Psychické poruchy	Neznáme	Halucinácie, ** stav zmätenosti **
Poruchy nervového systému	Zriedkavé Veľmi zriedkavé Neznáme	Bolesti hlavy, parestézia Kŕče, disgeúzia, závraty Encefalopatia**, krčovitité záchvaty**, porucha vedomia a strata vedomia**, epilepsia**, myoklonus**, kóma**
Poruchy ciev	Menej časté Veľmi zriedkavé Neznáme	Flebitída-v mieste vpichu, tromboflebitída -v mieste vpichu Hypotenzia, vazodilatácia Hemorágia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Diarea Nauzea, vracanie Zápcha Pseudomembranózna kolitída, kolitída, bolesť brucha, vredy v ústnej dutine
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté Neznáme	Vyrážka Erytém, urtikária, pruritus Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensonov-Johnsonov syndróm*, multiformný erytém*
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé Neznáme	Zlyhanie obličiek Toxická nefropatia*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	Pruritus genitálií
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Menej časté Zriedkavé	Reakcie v mieste podania infúzie, Zápal v mieste podania infúzie, bolesť a zápal v mieste podania IM alebo IV injekcie, pyrexia, Triaška
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Pozitívny Coombsov test
	Časté	Zvýšenie alkalických fosfatáz, ALT, AST, bilirubinémia, predĺžený protrombínový čas, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
	Menej časté	Prechodné zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu
	Veľmi zriedkavé	Zníženie fosforémie
	Neznáme	Falošne pozitívna glykozúria*

* Tieto vedľajšie účinky sa vo všeobecnosti pripisujú iným produktom rovnakej triedy

** Beta-laktámové antibiotiká sú spojené s rizikom encefalopatie (zmätenosť, porucha vedomia, epilepsia alebo abnormálne pohyby), najmä v prípade predávkovania a/alebo poruchy funkcie obličiek, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.9). Príznaky neurotoxicity sa zlepšujú po ukončení liečby a/alebo po hemodialýze. Boli hlásené určité prípady úmrtia.

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

S betalaktámovými antibiotikami sa spája riziko encefalopatie (zmätenosť, poruchy vedomia, epilepsia alebo abnormálne pohyby), najmä v prípadoch predávkovania a/alebo poruchy funkcie obličiek.

V prípade závažného predávkovania a najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek možno sérové hladiny cefepímu znížiť pomocou hemodialýzy. Peritoneálna dialýza je neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s febrilnou neutropéniou:

Bezpečnosť a účinnosť empirickej liečby febrilnej neutropénie monoterapiou cefepímom sa hodnotila v dvoch multicentrových randomizovaných klinických štúdiách porovnávajúcich monoterapiu cefepímom (v dávke 2 g i.v. každých 8 hodín) s monoterapiou ceftazidímom (v dávke 2 g i.v. každých 8 hodín). Do štúdií bolo zaradených celkovo 317 pacientov.

Tabuľka 1: Charakteristika zahrnutej populácie pacientov

Demografické údaje o hodnotených pacientoch (len 1. epizóda)		
	Cefepím	Ceftazidím
Celkovo	164	153
Priemerný vek (roky)	56,0 (interval, 18 – 82)	55,0 (interval, 16 – 84)
Muži	86 (52 %)	85 (56 %)
Ženy	78 (48 %)	68 (44 %)
Leukémia	65 (40 %)	52 (34 %)
Iné hematologické malignity	43 (26 %)	36 (24 %)
Solidné nádory	54 (33 %)	56 (37%)
Medián absolútneho počtu neutrophilov (nadir) (bunky/ μ l)	20,0 (interval, 0 – 500)	20,0 (interval, 0 – 500)
Medián trvania neutropénie (dni)	6,0 (interval, 0 – 39)	6,0 (interval, 0 – 32)
Vnútorný katéter	97 (59 %)	86 (56 %)
Profylaktická antibiotická liečba	62 (38 %)	64 (42 %)
Transplantácia kostnej drene	9 (5 %)	7 (5 %)
SBP < 90mmHg po zaradení	7 (4 %)	2 (1 %)

SBP = Systolický krvný tlak

Tabuľka 2: Pozorovaná miera klinickej odpovede. Vo všetkých hodnotených parametroch bol cefepím terapeuticky rovnocenný ceftazidímu.

Odpovede pacientov s febrilnou neutropéniou pri empirickej liečbe		
	% odpovede	
	Cefepím (n = 164)	Ceftazidím (n = 153)
Hodnotený parametre		

Primárna epizóda sa vyriešila bez zmeny liečby, bez novej febrilnej epizódy alebo infekcie a s nasledujúcou perorálnou antibiotickou liečbou na ukončenie liečby.	51	55
Primárna epizóda sa vyriešila bez zmeny liečby, bez novej febrilnej epizódy alebo infekcie a bez perorálnej antibiotickej liečby po liečbe.	34	39
Prežitie, zmeny v liečbe.	93	97
Primárna epizóda sa vyriešila bez zmeny liečby, na ukončenie liečby nasledovala perorálna antibiotická liečba.	62	67
Primárna epizóda sa vyriešila bez zmeny liečby a bez perorálnej antibiotickej liečby po liečbe.	46	51

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na podporu účinnosti monoterapie cefepímom u pacientov s vysokým rizikom vzniku závažných infekcií (vrátane pacientov, ktorí nedávno podstúpili transplantáciu kostnej drene, pacientov s hypotenziou, hematologickými malignitami alebo závažnou alebo dlhotrvajúcou neutropéniou). Nie sú k dispozícii žiadne údaje pre pacientov so septickým šokom.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah (PK/PD)

Účinnosť do značnej miery závisí od dĺžky času, počas ktorého hladiny liečiva prekračujú minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) príslušného patogénu.

Mechanizmus rezistencie

Cefepím má nízku afinitu k chromozomálne kódovaným betalaktamázam a je vysoko rezistentný voči hydrolyze väčšiny betalaktamáz.

Bakteriálna rezistencia na cefepím môže byť dôsledkom jedného alebo viacerých z 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) (verzia 12.0, 2022-01-0)

Patogén	Citlivé (mg/l)	Rezistentné (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001$	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka ¹	poznámka ¹
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka ²	poznámka ²

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	> 2
Baktérie skupiny <i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 4
Hraničné hodnoty PK/PD (nevzťahujúce sa na druh)	< 4	> 8
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 1	> 4

1 Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny používané pri stafylokokových infekciách je odvodená od citlivosti na cefoxitín.

2 Citlivosť streptokokov skupín 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 liečiva je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporná, sa má vyhľadať konzultácia s odborníkom.

Bežne citlivé druhy
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (vrátane kmeňov rezistentných na penicilín) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<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>
Druhy, u ktorých môže byť problémom počas liečby získaná rezistencia
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</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>
Prírodné rezistentné druhy
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentný voči meticilínu)
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides 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 účinnosti (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.). a 500 mg - 2 g (i.m.); v súvislosti s dĺžkou trvania liečby sa nelíšia.

Absorpcia

Po i.m. podaní sa cefepím rýchlo a úplne absorbuje.

Distribúcia

Priemerné plazmatické koncentrácie cefepímu u dospelých mužov po jednorazovej 30-minútovej i.v. infúzii dávky 250 mg, 500 mg, 1 g a 2 g a po jednorazovej i.m. injekcii dávky 500 mg, 1 g a 2 g sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Priemerné plazmatické koncentrácie cefepímu (µg/ml)

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

Koncentrácie cefepímu v tkanivách a telesných tekutinách sú opísané v nasledujúcej tabuľke:

Priemerná koncentrácia cefepímu v tkanivách a telesných tekutinách

Tkanivá alebo tekutiny	Dávkovanie/cesta podávania	Odber vzoriek: priemerný časový interval (h)	Priemerná koncentrácia Tkanivá (µg/g) Biologické tekutiny (µg/ml)	Priemerná plazmatická koncentrácia (µg/ml)
Moč	500 mg i.v.	0 – 4*	292	4,9**
	1 g i.v.	0 – 4*	926	10,5**
	2 g i.v.	0 – 4*	3,120	20,1**
Žlč	2 g i.v.	9	11,2	9,2
Peritoneálna tekutina	2 g i.v.	4,4	18,3	24,8
Intersticiálna tekutina	2 g i.v.	1,5	81,4	72,5

Bronchiálny hlien	2 g i.v.	4,8	24,1	40,4
Appendix	2 g i.v.	5,7	5,2	17,8
Žlčník	2 g i.v.	9,6	8,1	8,5

* Moč odobraný v intervale 0 – 4h po podaní.

** Plazma odobraná 4h po podaní.

Distribúcia cefepímu sa nemení v závislosti od podanej dávky v rozmedzí 250 mg – 2 g. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave je 18 l. Priemerný eliminačný čas cefepímu je 2 hodiny. Kumulácia u osôb, ktoré dostávali dávky 2g i.v. každých 8 hodín po dobu 9 dní, nebola pozorovaná. Väzba cefepímu na plazmatické bielkoviny je menej ako 19% a nezávisí od sérovej koncentrácie cefepímu. Eliminačný polčas je predĺžený pri renálnej insuficiencii.

Biotransformácia

Cefepím sa vo veľkej miere nemetabolizuje. Transformuje sa na N-metylpyrolidínium-N-oxid, ktorý sa vylučuje močom, čo zodpovedá 7 % podanej dávky.

Eliminácia

Priemerný celkový klírens je 120 ml/min. Priemerný renálny klírens cefepímu je 110 ml/min. Eliminuje sa takmer výlučne obličkami, hlavne glomerulárnou filtráciou. V moči sa nachádza 85 % podanej dávky v nezmenenej forme. Po intravenóznom podaní 500 mg dávky nie sú koncentrácie cefepímu v plazme merateľné po 12 hodinách a v moči po 16 hodinách. Priemerná koncentrácia v moči počas intervalu 12-16 hodín po podaní injekcie je 17,8 µg/ml. Po intravenóznom podaní 1 alebo 2 g sú priemerné koncentrácie v moči počas intervalu 12 - 24 hodín 26,5 a 28,8 µg/ml. Cefepím sa po 24 hodinách v plazme nedá nmerať.

Starší pacienti:

Skúmala sa distribúcia cefepímu u starších pacientov (> 65 rokov). U osôb s normálnou funkciou obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U osôb s poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 50 ml/min) sa má dávkovanie upraviť, aby sa kompenzovala nižšia rýchlosť renálnej eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.4). Boli hlásené prípady reverzibilnej encefalopatie, z ktorých sa väčšina vyskytla u osôb s poruchou funkcie obličiek, ktoré dostávali vyššie dávky ako sú odporúčané dávky, a to najmä u starších pacientov (pozri časti 4.8 a 4.9).

Deti vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov

Kinetika cefepímu nie je u detí vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov zmenená.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika cefepímu nebola zmenená u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí dostávali jednorazovú dávku 1 g. Preto nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

Štúdie vykonané u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek preukázali významné zvýšenie eliminačného polčasu cefepímu. U pacientov so zníženou funkciou obličiek existuje lineárny vzťah medzi individuálnym celkovým klírensom a klírensom kreatinínu (pozri časť 4.2). Polčas eliminácie u pacientov na dialýze (hemodialýza alebo kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza) je 13 - 17 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dlhodobé štúdie na zvieratách neboli vykonané s cieľom vyhodnotiť karcinogénny potenciál. V testoch genotoxicity *in vitro* a *in vivo* sa nepreukázala genotoxicita cefepímu. U potkanov sa nepozorovalo žiadne zníženie fertility.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

arginín (na úpravu pH)

Cefepime AptaPharma je sterilná zmes monohydrátu cefepímium-dichloridu a arginínu. Arginín v koncentrácii približne 721 mg/g cefepímu sa pridáva na udržanie pH rekonštituovaného roztoku medzi 4,0 a 6,0.

6.2 Inkompatibility

Cefepime AptaPharma sa nesmie miešať s inými liekmi v tej istej injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka:
2 roky

Rekonštituovaný liek:

Na intravenóznú injekciu, intramuskulárnu injekciu alebo podanie vo forme infúzie (pridané do kompatibilnej infúznej tekutiny).

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po rekonštitúcii bola preukázaná počas 7 dní pri skladovaní pri teplote 2 °C - 8 °C (v chladničke) alebo počas 24 hodín pri skladovaní pri teplote nižšej ako 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky skladovania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúť injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Cefepime AptaPharma 1 g
20 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I uzavreté sivou 20 mm brómbutylovou gumovou zátkou a zapečatené hliníkovým/vyklápacím uzáverom lososovej farby.

Cefepime AptaPharma 2 g
20 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I uzavreté sivou 20 mm brómbutylovou gumovou zátkou a zapečatené hliníkovým/vyklápacím uzáverom hnedej farby.

Veľkosti balenia: 1, 10 alebo 25 injekčných liekoviek v papierovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Intravenózne podanie:

Cefepím sa môže rozpustiť vo vode na injekcie alebo v akomkoľvek inom kompatibilnom rozpúšťadle na injekčný roztok (pozri odsek o kompatibilite nižšie).

Objem rekonštitúcie pred podaním

Injekčná liekovka	Objem pridaného rozpúšťadla [ml]	Približný výsledný objem [ml]	Približná koncentrácia (mg/ml)
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Rekonštituované roztoky na intravenózne podanie sa môžu podávať priamo pomalou i.v. injekciou (3 až 5 minút) cez injekčnú striekačku alebo infúznú linku, alebo sa môžu pridať do kompatibilnej infúznej tekutiny a podávať ako infúzia počas 30 minút.

Intramuskulárne podanie:

1 g cefepímu sa rekonštituuje s vodou na injekcie alebo s roztokom lidokaínium-chloridu s koncentráciou 5 mg/ml (0,5 %) alebo 10 mg/ml (1 %).

Objem rekonštituovaného roztoku pred podaním

Injekčná liekovka	Objem pridaného rozpúšťadla [ml]	Približný výsledný objem [ml]	Približná koncentrácia (mg/ml)
1 g i.m.	3,0	4,4	230

Kompatibilita

Cefepím je kompatibilný s nasledujúcimi rozpúšťadlami a roztokmi: roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (s roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo bez nej), roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo 100 mg/ml (10 %) a Ringerov roztok s mliečnanom.

Cefepím sa môže podávať súčasne s inými antibiotikami. Je však **zakázané** používať tú istú injekčnú striekačku, tú istú infúziu alebo to isté miesto vpichu.

Vizuálna kontrola

Po rekonštitúcii je roztok číry a bez viditeľných častíc.

Lieky na parenterálne použitie sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, aby sa zabezpečila neprítomnosť častíc. Ak sa zistia častice, liek sa nesmie použiť.

Tak ako pri iných cefalosporínoch, rekonštituovaný roztok môže nadobudnúť žltu-jantárovú farbu, ktorá neznamena stratu účinnosti.

Rekonštituovaný liek je určený len na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Cefepime AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0163/23-S

Cefepime AptaPharma 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0164/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023