

UPUTSTVO ZA LEK

Cefepim Kabi, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju cefepim

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Cefepim Kabi i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Cefepim Kabi
3. Kako se primenjuje lek Cefepim Kabi
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Cefepim Kabi
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Cefepim Kabi i čemu je namenjen

Lek Cefepim Kabi sadrži aktivnu supstancu cefepim-dihlorid, monohidrat, koja pripada grupi cefalosporina. Lek Cefepim Kabi je antibiotik koji se koristi za lečenje infekcija na različitim delovima tela, prouzrokovanih bakterijama. Pripada grupi antibiotika pod nazivom „cefalosporini četvrte generacije“. Lek Cefepim Kabi se primenjuje u lečenju teških bakterijskih infekcija izazvanih mikroorganizmima osetljivim na cefepim, a gde je potrebno lečenje antibioticima putem injekcije ili infuzije.

Lek Cefepim Kabi leči mnoge vrste infekcija:

Infekcije kod odraslih i dece starije od 12 godina, uključujući:

- komplikovane (teške) infekcije bešike i bubrega (infekcije urinarnog trakta)
- plućne infekcije (zapaljenje pluća)
- komplikovane (teške) infekcije trbušne duplje
- zapaljenje trbušne maramice (peritonitis) povezanu sa dijalizom kod pacijenata na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD)

Kod dece uzrasta između 2 meseca i 12 godina sa telesnom masom ≤ 40 kg, uključujući:

- komplikovane (teške) infekcije bešike i bubrega (infekcije urinarnog trakta)
- infekcije pluća (zapaljenje pluća)

Kod odraslih i dece starije od 2 meseca, cefepim se može koristiti za lečenje prisustva bakterija u krvi (bakterijemija), koje su prouzrokovale ili za koje se sumnja da su prouzrokovale bilo koju od gore navedenih infekcija.

Kod odraslih i dece starije od 2 meseca cefepim se može koristiti u lečenju pacijenata kod kojih se javila neutropenija (pacijenti sa smanjenim imunskim odgovorom) sa povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Cefepim Kabi

Lek Cefepim Kabi ne smete primati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na:
 - cefepim ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)
 - bilo koji drugi tip cefalosporinskih antibiotika,
- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju na druge antibiotike takozvanog beta-laktamskog tipa (kao što su penicilini, takozvani monobaktami i karbapenemi)

Ukoliko imate bilo kakvih nedoumica, posavetujte se sa Vašim lekarom.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom, pre nego što primite lek Cefepim Kabi, u sledećim slučajevima, ukoliko:

- ste ikada imali **alergijsku reakciju** na cefepim ili druge beta-laktamske antibiotike, ili na bilo koji lek. Ukoliko se kod Vas pojavi alergijska reakcija tokom lečenja cefepimom, trebalo bi da se obratite Vašem lekaru **odmah**, to može biti ozbiljno. U tom slučaju, lekar će odmah prekinuti lečenje
- ste ikada imali **astmu** ili sklonost ka alergiji, potreban je poseban oprez pri primeni prve terapije.
- imate **problema sa bubrezima**, može biti potrebno prilagoditi dozu leka Cefepim Kabi
- se tokom lečenja kod Vas pojavi **težak i uporan proliv**. To može biti znak zapaljenja debelog creva i potrebna je hitna medicinska intervencija.
- sumnjate da se kod Vas pojavila **nova infekcija** tokom primanja leka Cefepim Kabi. To može da bude infekcija mikroorganizmima neosetljivim na cefepim i prekid lečenja može biti potreban.
- radite bilo koje **analize krvi ili mokraće**, važno je da kažete Vašem lekaru daimate lek Cefepim

Kabi. Ovaj lek može da promeni rezultate nekih laboratorijskih analiza (testovi šećera u krvi i drugi testovi krvi kao što je *Coombs*-ov test).

Drugi lekovi i Cefepim Kabi

Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukolikoimate, donedavno ste primali ili ćete možda primiti bilo koje druge lekove. Ovo je važno zato što neke lekove ne treba uzimati ili koristiti zajedno sa cefepimom.

Posebno recite Vašem lekaru ukoliko uzimate:

- bilo koje druge antibiotike, naročito aminoglikozide (kao što je gentamicin) ili lekove za izbacivanje viška tečnosti (diuretike, kao što je furosemid); u ovim slučajevima funkcije Vaših bubrega se moraju pratiti
- lekove koji se koriste u prevenciji zgrušavanja krvi (npr. kumarin, antikoagulansi, kao što je varfarin), njihovo dejstvo može biti pojačano
- neke vrste antibiotika (bakteriostatski antibiotici) pošto oni mogu da ometaju delovanje cefepima

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite ovaj lek.

Trudnoća

Lek Cefepim Kabi ne sme se koristiti tokom trudnoće, osim ako je njegova primena neophodna i nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Dojenje

Lek Cefepim Kabi se izlučuje u mleko dojilja u malim koncentracijama. Za vreme terapije cefepimom ne treba dojitide.

Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju cefepima na plodnost kod ljudi.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nema dovoljno podatak o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava kao što su poremećaj svesti, vrtoglavica ili stanje konfuzije. Ukoliko se to dogodi, nemojte voziti ili koristiti bilo kakav alat ili mašine.

3. Kako se primenjuje lek Cefepim Kabi

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako je navedeno u ovom uputstvu ili kako Vam je to objasnio Vaš lekar, farmaceut ili medicinska sestra. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom.

Lek Cefepim Kabi obično primenjuju lekar ili medicinska sestra. Lek Vam se može dati na jedan od sledećih načina:

- intravenski, kao spora injekcija (3-5 minuta) u venu ili
- putem infuzije (kapanja) u venu u trajanju od 30 minuta

Doziranje i način primene zavise od težine infekcije, funkcije bubrega kao i od opšteg stanja pacijenta.

Lek Cefepim Kabi se obično daje 2 do 3 puta na dan.

Uobičajena doza

- Kod odraslih i adolescenata (stariji od 12 godina) je 4-6 grama dnevno
- Kod odojčadi i dece (starosti između 2 meseca i 12 godina) je 100-150 miligrama po kilogramu telesne mase dnevno
- **Uobičajeno trajanje terapije je 7-10 dana**
- Maksimalna doza za decu iznad 2 meseca i odrasle je 6 grama dnevno.

Ako ste primili više leka Cefepim Kabi nego što treba

Ovaj lek se primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, tako da je malo verovatno da ćete primiti previsoku dozu. Ipak, ukoliko imate bilo kakva pitanja, obratite se Vašem lekaru. Ukoliko ste primili veću dozu nego što bi trebalo, kod Vas se mogu javiti sledeći simptomi predoziranja, poremećaj svesti uključujući stanje konfuzije, halucinacije, stupor i komu, kao i epileptične napade.

Ako ste zaboravili da primite lek Cefepim Kabi

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno dobijete lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ako mislite da niste primili potrebnu dozu leka.

Ako naglo prestanete da primite lek Cefepim Kabi

Vaša primarna bolest se može pogoršati ukoliko primenu leka prekinete pre vremena.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Sledeća neželjena dejstva su važna i potrebno je da odmah reagujete ukoliko ih osetite. Trebalo bi da **prestanete sa primanjem** leka Cefepim Kabi i posetite Vašeg lekara **odmah** ukoliko se pojave sledeći simptomi:

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- kolitis uključujući kolitis izazvan antibioticima (zapaljenje debelog creva) koje izaziva teške, dugotrajne, vodene prolive sa grčevima u stomaku i povišenom telesnom temperaturom.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- teška alergijska reakcija (iznenadno zviždanje prilikom disanja, otežano disanje ili osećaj vrtoglavice, otok kapka, lica, usana ili ždrela)
- konvulzije.

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka:

- razaranje i smanjeno stvaranje crvenih krvnih zrnaca, što može dovesti do slabosti, modrica, čestih infekcija, bledilo kože, umora, kratkog daha i tamno obojenog urina
- nedostatak belih krvnih zrnaca, što može dovesti do iznenadne visoke telesne temperature, jakih bolova u grlu i pojave afti
- teške alergijske reakcije sa sužavanjem disajnih puteva što može da dovede do otežanog disanja uz poremećaj cirkulacije sa padom krvnog pritiska
- koma, poremećaji svesti
- oboljenje mozga, koje može da izazove tegobe (simptome) kao što je delimična ili potpuna oduzetost tela, ukočenost vrata, poremećaj govora i pokreta oka
- iznenadne kontrakcije mišića
- ljuštenje i stvaranje plikova na koži, ustima, očima i polnim organima
- otkazivanje (slabost) bubrega, što može dovesti do značajno smanjenog izlučivanja urina.

Sledeća neželjena dejstva su takođe prijavljena:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Lažno pozitivan *Coombs*-ov test (metoda za određivanje antitela)

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- anemija (malokrvnost)
- eozinofilija (povećanje broja određenih ćelija krvi)
- zapaljenje ili iritacija venskog zida na mestu primene injekcije

- proliv
- osip
- reakcija na mestu primene infuzije
- bol i zapaljenje na mestu primene injekcije
- povećanje vrednosti određenih enzima u krvi (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze), povećanje koncentracije ukupnog bilirubina
- produženo protrombinsko vreme, produženo parcijalno tromboplastinsko vreme

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- gljivična infekcija u ustima sa belim naslagama
- vaginalna infekcija
- trombocitopenija, leukopenija, neutropenija (smanjenje broja određenih ćelija krvi)
- glavobolja
- mučnina, povraćanje
- eritem (crvenilo kože), koprivnjača, svrab
- povećanje koncentracije uree u krvi, povećanje koncentracije kreatinina u serumu
- povišena telesna temperatura

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1.000 pacijenata koji uzimaju lek):

- kandidijaza (gljivična infekcija)
- angioedem (alergijska reakcija koja se manifestuje oticanjem kože i sluzokože u predelu lica uz moguću pojavu otežanog disanja)
- abnormalne senzacije kao što su osećaj trnjenja i mravinjanja, poremećaj čula ukusa, vrtoglavica
- vazodilatacija (širenje krvnih sudova)
- otežano disanje
- bol u trbuhu, opstipacija (zatvor)
- genitalni svrab
- drhtanje

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

- konfuzija (zbunjenost), halucinacije (čulne obmane)
- stupor (omamljenost)
- krvarenje
- multiformni eritem (inflamatorna reakcija sa crvenilom kože u obliku meta)
- toksična nefropatija (oboljenje bubrega)
- lažno pozitivan rezultat laboratorijskih testova prilikom određivanja šećera u urinu

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite Vašeg lekara. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Cefepim Kabi

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati bočice u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Dokazano je da je pripremljeni lek hemijski i fizički stabilan dva sata na temperaturi od 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta lek treba upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja do primene su odgovornost korisnika i ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C , osim ako rekonstitucija nije izvedena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Nemojte koristiti lek Cefepim Kabi ako primetite da je rastvor zamućen i da je promenio boju; rastvor treba da bude potpuno bistar i bezbojan do žute boje čilibara. Sav neiskorišćeni rastvor treba baciti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Cefepim Kabi

Jedna bočica sadrži:

- Aktivna supstanca:

cefepim 1g

(u obliku cefepim-dihidrohlorid, monohidrata).

- Pomoćna supstanca:

L-arginin.

Jedna bočica praška za rastvor za injekciju/infuziju Cefepim Kabi sadrži 1 g cefepima (kao 1189,2 mg cefepim-dihidrohlorid, monohidrata).

Kako izgleda lek Cefepim Kabi i sadržaj pakovanja

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju: Beo do svetložut prašak

Rekonstituisani rastvor: bistar rastvor bez mehaničkih onečišćenja.

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip II ili III sa zatvaračem od hlorbutil gume tip I i aluminijumskom zaštitnom kapicom sa plastičnim poklopcem (*flip off*) od 20 mL sa 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica sa 1 g, praška za rastvor za injekciju/infuziju i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD

Bulevar Milutina Milankovića 9ž, Beograd

Proizvođač:

LABESFAL – LABORATORIOS ALMIRO S.A.,

Zona Industrial do Lagedo, Santiago de Besteiros, Portugalija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Broj i datum dozvole:

515-01-03370-18-001 od 05.03.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Cefepim Kabi je indikovano za lečenje teških infekcija.

Kod odraslih i dece uzrasta iznad 12 godina (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakodinamski podaci):

- nozokomijalna pneumonija
- komplikovane infekcije urinarnog trakta
- komplikovane intra-abdominalne infekcije
- peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (engl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*)

Lečenje pacijenata sa bakterijemijom povezanom sa bilo kojom od gore navedenih infekcija, ili ukoliko postoji sumnja da je povezana sa nekom od njih.

Lek Cefepim Kabi se može koristiti u lečenju neutropenijskih pacijenata sa povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije.

Kod dece uzrasta od 2 meseca do 12 godina sa telesnom masom ≤ 40 kg:

- nozokomijalna pneumonija
- komplikovane infekcije urinarnog trakta

Lečenje pacijenata sa bakterijemijom povezanom sa bilo kojom od gore navedenih infekcija, ili ukoliko postoji sumnja da je povezana sa nekom od njih.

Lek Cefepim Kabi se može koristiti u lečenju neutropenijskih pacijenata sa povišenom telesnom temperaturom za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije.

Cefepim treba primenjivati istovremeno sa drugim antibakterijskim lekovima kada mogući spektar bakterija uzročnika ne ulazi u okvir spektra aktivnosti drugog leka.

Trebalo bi obratiti pažnju na zvanične smernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lekova.

Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Cefepim Kabi nakon rekonstitucije (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom) treba primeniti intravenskim putem (videti odeljak Doziranje i način primene) nakon rekonstitucije.

Doziranje zavisi od težine, osetljivosti, mesta i tipa infekcije, kao i od godina i renalne funkcije pacijenta.

Odrasli i adolescenti (> 12 godina) telesne mase > 40 kg

Preporučena šema doziranja za odrasle i adolescente (> 12 godina) telesne mase > 40 kg sa normalnom renalnom funkcijom:

Težina infekcije	Doziranje i način primene	Interval između primene dve doze
Teške infekcije uključujući: - nozokomijalnu pneumoniju - komplikovane infekcije urinarnog trakta - komplikovane intraabdominalne infekcije - peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	2 g; i.v.	12 sati
	Videti odeljak „Odrasli sa oštećenjem funkcije bubrega”	
Veoma teške ili potencijalno fatalne infekcije uključujući: - febrilne epizode uzrokovane bakterijskim infekcijama kod pacijenata sa neutropenijom	2 g; i.v.	8 sati

Uobičajeno trajanje terapije je 7 do 10 dana, međutim teže infekcije mogu zahtevati dužu terapiju. Za empirijsko lečenje febrilne neutropenije, uobičajeno trajanje terapije je 7 dana ili do rešavanja neutropenije.

Kod odojčadi i dece (uzrasta od 2 meseca do 12 godina i/ili telesne mase ≤ 40 kg, sa normalnom renalnom funkcijom)

Uobičajeno preporučeno doziranje:

Odojčad mlađa od 2 meseca:

Nema dovoljno kliničkih podataka za korišćenje cefepima kod odojčadi mlađe od 2 meseca.

Odojčad i deca starija od 2 meseca do 12 godina i sa telesnom masom ≤ 40 kg:

Nozokomijalna pneumonija, komplikovane infekcije urinarnog sistema:

50 mg/kg svakih 12 sati tokom 10 dana

Kod težih infekcija, doza može da se primenjuje svakih 8 sati.

Empirijska terapija febrilne neutropenije:

50 mg/kg svakih 8 sati tokom 7-10 dana.

Deca telesne mase >40 kg:

Moraju biti usvojene preporuke doziranja za odrasle.

Za pacijente starije od 12 godina sa telesnom masom <40 kg, moraju biti usvojene preporuke za doziranje mlađih pacijenata sa telesnom masom ≤ 40 kg. Doziranje koje se koristi kod dece, ne bi smelo da pređe maksimalne preporučene doze za odrasle (2 g, na svakih 8 sati).

Odrasli pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, dozu cefepima treba prilagoditi tako da se kompenzuje sporija eliminacija putem bubrega. Početna preporučena doza cefepima kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega mora biti ista kao i doza koja se koristi kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Doze održavanja cefepima, preporučene za odrasle i adolescenate (>12 godina) sa oštećenjem funkcije bubrega prikazane su u tabeli ispod.

Ako su dostupne samo vrednosti kreatinina, formula u nastavku (Cockcroft-Gault jednačina) može se koristiti za procenu klirensa kreatinina. Serumski kreatinin mora predstavljati stanje ravnoteže (engl. *steady state*) renalne funkcije:

Muškarci: klirens kreatinina (mL/min) = $\frac{\text{telesna masa (kg)} \times (140 - \text{godine})}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dL)}}$

Žene: 0,85 x vrednost izračunata pomoću formule za muškarce

Šema primene doza održavanja kod odraslih i adolescenata (>12 godina) sa oštećenjem funkcije bubrega

Klirens kreatinina (mL/min)	Preporučena doza održavanja bazirana na težini infekcije (+ interval primene)	
	Veoma teške ili potencijalno fatalne infekcije uključujući: - febrilne epizode uzrokovane bakterijskim infekcijama kod pacijenata sa neutropenijom	Teške infekcije uključujući: - nozokomijalnu pneumoniju - komplikovane infekcije urinarnog trakta - komplikovane intra-abdominalne infekcije
> 50	(Uobičajeno doziranje, nije potrebno prilagođavanje)	
	2 g na svakih 8 sati	2 g na svakih 12 sati
30-50	2 g na svakih 12 sati	2 g na svaka 24 sata
11-29	2 g na svaka 24 sata	1 g na svaka 24 sata
≤ 10	1 g na svaka 24 sata	500 mg na svakih 24 sata
Hemodijaliza*	500 mg na svaka 24 sata	500 mg na svaka 24 sata
* Farmakokinetički model ukazuje da je kod ovih pacijenata potrebna redukcija doze. Kod pacijenata koji primaju cefepim i istovremeno su na hemodijalizi, doziranje mora biti uspostavljeno na sledeći način: jedna udarna doza od 1 g prvog dana terapije cefepimom, a zatim sledi 500 mg dnevno. Na dan dijalize, cefepim treba primeniti po završetku dijalize. Ako je to moguće, cefepim treba primeniti uvek u isto vreme svakog dana.		

Pacijenti na dijalizi

Za doziranje kod pacijenata na dijalizi videti tabelu iznad.

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi, oko 68% ukupne količine **cefepima** prisutne u organizmu na početku dijalize biće eliminisano posle 3 sata na dijalizi.

Kod pacijenata koji su na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD), cefepim može da se primeni u istoj dozi koja je preporučena za pacijente sa normalnom funkcijom bubrega u intervalima od 48 sati.

Odojčad i deca uzrasta do 12 godina i telesnom masom ≤40 kg i sa promenjenom funkcijom bubrega

Pošto je izlučivanje mokraćom primarni put eliminacije cefepima kod dece (videti odeljak Farmakokinetički podaci), prilagođavanje doze cefepima mora se razmotriti kod pacijenata mlađih od 12 godina sa izmenjenom funkcijom bubrega.

Klinički podaci kod ove grupe pacijenata nisu dostupni, međutim pošto je farmakokinetika cefepima uporediva kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata (videti odeljak Farmakokinetički podaci), prilagođavanje doze slično onom kod odraslih je preporučeno kod pedijatrijskih pacijenata.

Doza od 50 mg/kg za pacijente uzrasta između 2 meseca i 12 godina i doza od 30 mg/kg za odojčad uzrasta od 1 do 2 meseca se mogu porediti sa dozom od 2 g kod odraslih. Važi isto produženje intervala između doziranja i/ili ista redukcija preporučene doze kao što je navedeno u tabeli iznad.

Promenjena funkcija jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa promenjenom funkcijom jetre.

Primena kod starijih pacijenata

Pošto stariji pacijenti imaju povećan rizik za smanjenje funkcije bubrega, doziranje mora biti odabrano sa oprezom i funkcija bubrega pacijenata se mora pratiti (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza **pri** upotrebi leka i Neželjena dejstva). Preporučeno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (videti odeljak Doziranje i način primene. Odrasli sa oštećenjem funkcije bubrega i odeljak Farmakokinetički podaci).

Način primene:

Put primene:

Nakon odgovarajuće rekonstitucije, lek Cefepim Kabi može da se primeni putem

- **direktne intravenske injekcije** u trajanju od 3 do 5 minuta direktno u venu ili u
- intravensku kanilu putem **intravenske infuzije** u trajanju od 30 minuta.

Za uputstva o rekonstituciji/razblaženju leka pre primene, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kontraindikacije

Cefepim je kontraindikovan kod pacijenata sa istorijom teških hipersenzitivnih reakcija na cefepim, na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci, ili na bilo koje druge cefalosporine ili na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. penicilini, monobaktami i karbapanemi).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibakterijskih agenasa, prijavljene su teške reakcije preosetljivosti, u pojedinim slučajevima i smrtnim ishodom.

Pre uspostavljanja terapije cefepimom, treba pažljivo proveriti da li je pacijent imao prethodne reakcije preosetljivosti na cefepim, beta-laktame ili druge medicinske proizvode.

Cefepim bi trebalo primeniti sa oprezom kod pacijenata koji su nekada imali astmu ili alergijsku dijatezu. Potrebno je sa oprezom pratiti pacijenta u toku prve primene leka. Ukoliko se javi alergijska reakcija, terapiju treba prekinuti odmah.

Teške reakcije preosetljivosti mogu zahtevati terapiju epinefrinom, kao i uvođenje drugih hitnih mera.

Antibakterijsko dejstvo cefepima

Zbog relativno ograničenog spektra antibakterijskog dejstva, cefepim nije pogodan lek za terapiju nekih vrsta infekcija, izuzev u slučajevima kada je patogen već dokumentovan i kada je poznato da je osetljiv na lek ili kada postoji osnovana sumnja na infekciju patogenom koji bi mogao biti osetljiv na terapiju cefepimom (videti odeljak Farmakodinamski podaci).

Superinfekcija

Kao i kod drugih antibiotika, usled lečenja cefepimom može doći do povećanog rasta neosetljivih organizama. Ukoliko dođe do pojave superinfekcije tokom terapije ovim lekom, treba preduzeti odgovarajuće mere.

Dijareja koju izaziva *Clostridium difficile*

Dijareja koju izaziva *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile associated diarrhea*, CDAD) prijavljena je u slučaju primene skoro svih antibiotika, uključujući cefepim, i varira po težini kliničke slike od blage dijareje do kolitisa koji ponekada može biti i životno ugrožavajući. CDAD treba uzeti u obzir kod svih pacijenata kod kojih je prisutna dijareja nakon primene antibiotika. Pažljivo uzimanje anamneze je neophodno s obzirom na to da postoje izveštaji o slučajevima gde se CDAD pojavio i dva meseca posle primene antibakterijskog agensa. Ukoliko se posumnja ili potvrdi dijagnoza CDAD-a, tekuću terapiju antibiotikom koja ne deluje na *C. difficile* bi trebalo prekinuti.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min) ili sa drugim stanjima koja mogu uticati na funkciju bubrega, dozu cefepima trebalo bi prilagoditi tako da se nadoknadi sporija renalna eliminacija. Kako se visoke koncentracije antibiotika u serumu koje se dugo održavaju, mogu pojaviti i pri uobičajenom doziranju kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili drugim stanjima koja mogu uticati na bubrežnu funkciju, dozu održavanja treba smanjiti kada takvi pacijenti primaju lek cefepim. Dalje doziranje zavisi od stepena oštećenja funkcije bubrega, težine infekcije i osetljivosti uzročnika infekcije (videti odeljak Doziranje i način primene i Farmakokinetički podaci).

U toku postmarketinškog praćenja, prijavljena su sledeća teška neželjena dejstva: reverzibilna encefalopatija (poremećaj svesti uključujući konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, konvulzije (uključujući nekonvulzivni status epileptikus) i/ili prestanak rada bubrega (videti odeljak Neželjena dejstva). Najveći broj slučajeva se odnosio na pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega koji su primili doze cefepima koje su bile veće od preporučenih.

Obično su se simptomi neurotoksičnosti povlačili po prekidu terapije cefepimom i/ili posle hemodijalize, međutim zabeleženi su i neki slučajevi sa smrtnim ishodom.

Stariji pacijenti

Kod više od 6400 odraslih osoba koje su lečene cefepimom u okviru kliničkih studija, 35% je imalo 65 godina ili više, dok je 16% imalo 75 godina ili više. U kliničkim studijama, klinička bezbednost i efikasnost kod gerijatrijskih pacijenata koji su primali uobičajenu preporučenu dozu za odrasle bila je slična kao kod negerijatrijskih odraslih pacijenata, pod uslovom da nisu imali oštećenje funkcije bubrega. U poređenju sa mlađim pacijentima, poluvreme eliminacije bilo je umereno produženo, a vrednosti renalnog klirensa niža. U slučaju oštećenja funkcije bubrega treba prilagoditi dozu (videti odeljke Doziranje i način primene i Farmakokinetički podaci).

Poznato je da se cefepim uglavnom eliminiše putem bubrega i da je rizik od toksičnih reakcija na ovaj lek veći kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. S obzirom na to da je smanjena funkcija bubrega verovatnija kod starijih pacijenata, treba biti pažljiv pri određivanju doze kod ovih pacijenata i treba pratiti funkciju bubrega (videti odeljke Neželjena dejstva i Farmakokinetički podaci). Kod gerijatrijskih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, kod kojih doza cefepima nije bila prilagođena, javile su se teške neželjene reakcije, uključujući reverzibilnu encefalopatiju (poremećaj svesti uključujući (stanje konfuzije, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, konvulzije (uključujući nekonvulzivni status epileptikus), i/ili prestanak rada bubrega (videti odeljak Neželjena dejstva).

Interakcije sa serološkim testovima

Kod pacijenata lečenih cefepimom dva puta dnevno opisana je pojava lažno pozitivnih rezultata *Coombs*-ovog testa.

Cefalosporini mogu takođe dati lažno pozitivnu reakciju glukoze u urinu kod testova sa reagensom na bazi bakra (Benedict-ov ili Fehling-ov rastvor ili sa Clinitest tabletama), ali ne i kod testa baziranog na enzimima (glukoza-oksidadze) za testiranje glukozurije. Iz tog razloga se za glikozuriju preporučuju testovi za dokazivanje glukoze koji su bazirani na enzimskoj reakciji glukoza-oksidadze.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ako se istovremeno sa cefepimom uzimaju lekovi sa nefrotoksičnim potencijalom kao što su npr. aminoglikozidi ili snažni diuretici, potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega.

Cefalosporini mogu potencirati dejstvo kumarinskih antikoagulanasa.

Istovremena primena sa bakteriostatskim antibioticima može uticati na dejstvo beta-laktamskih antibiotika.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nije primećen negativan uticaj na fertilitet kod pacova. Ne postoje podaci o uticaju na fertilitet kod ljudi.

Trudnoća

Reproduktivne studije na miševima, pacovima i kunićima nisu ukazale na štetne efekte u pogledu fetalnog razvoja, ali nema odgovarajućih i kontrolisanih studija sprovedenih na trudnicama. Pošto se na osnovu reproduktivnih studija kod životinja ne može uvek utvrditi delovanje na trudnoću, embrionalni razvoj, rođenje i postnatalni razvoj kod ljudi, ovaj lek treba koristiti tokom trudnoće samo ako je to neophodno.

Cefepim prolazi kroz placentalnu barijeru. S obzirom na to da ne postoje dovoljna iskustva o primeni cefepima kod ljudi tokom trudnoće, a naročito u toku prva tri meseca, lek se sme primenjivati samo nakon stroge procene odnosa koristi i rizika.

Dojenje

Cefepim se u veoma malim koncentracijama izlučuje u majčino mleko. Tokom dojenja cefepim se sme uzimati samo nakon detaljne procene koristi i rizika, pri čemu se moraju uzeti u obzir i mogući štetni efekti za odojče.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema studija o efektima uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, moguća neželjena dejstva kao što su poremećaj svesti, vrtoglavica, stanje konfuzije ili halucinacije mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Neželjena dejstva, i Predoziranje).

Neželjena dejstva

Neželjena dejstva leka prijavljena tokom kliničkih studija ili postmarketinškog praćenja prikazana su u tabeli u nastavku. Spisak je predstavljen prema klasi sistema organa, MedDRA terminologiji kao i učestalosti upotrebom sledećih kategorija: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$), veoma retka ($\leq 1/10000$) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Neželjena dejstva leka prijavljena tokom kliničkih studija ili postmarketinškog praćenja

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih dejstava				
	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Nepoznata
Infekcije i Infestacije			Oralna kandidijaza, vaginalne infekcije	Nespecifična kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Pozitivan Coombs-ov test	Produženo protrombinsko vreme, produženo tromboplastinsko vreme, anemija, eozinofilija	Trombocitopenija, leukopenija, neutropenija		Aplastična anemija ^a , hemolitička anemija ^a , agranulocitoza
Poremećaji				Anafilaktička	Anafilaktički šok

imunskog sistema				reakcija, angioedem	
Poremećaji metabolizma i ishrane					Lažno pozitivan rezultat testa glukoze u urinu
Psihijatrijski poremećaji					Stanje konfuzija, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema			Glavobolja	Konvulzije, nekonvulzivni status epileptikus, parestezije, disgeuzija, vrtoglavica	Koma, stupor, encefalopatija, izmenjeno stanje svesti, mioklonus
Vaskularni poremećaji		Flebitis na mestu infuzije		Vazodilatacija	Hemoragija ^a
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				Dispnea	
Gastrointestinalni poremećaji		Dijareja	Pseudomembranozni kolitis, mučnina, povraćanje	Abdominalni bol, konstipacija	Gastrointestinalni poremećaj
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti alanin aminotransferaze Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze Povećane vrednosti bilirubina u krvi			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Raš	Eritem, urtikarija, svrab		Stevens-Johnson-ov sindrom ^a , toksična epidermalna nekroliza ^a , multiformni eritem ^a
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Povećanje koncentracije uree u krvi, povećane vrednosti kreatinina u krvi		Toksična nefropatija ^a , prestanak rada bubrega
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Genitalni pruritus	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Reakcije na mestu primene infuzije, bol i inflamacija na mestu primene	Pireksija, inflamacija na mestu primene infuzije	Drhtanje	

		injekcije			
Ispitivanja		Povećane vrednosti alkalne fosfataze			

^a Neželjeno dejstvo koje je poznato kao neželjeno dejstvo klase leka.

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednosni profil cefepima kod pedijatrijskih pacijenata sličan je onom kod odraslih. Najčešće neželjeno dejstvo zabeleženo u kliničkim studijama vezano za terapiju cefepimom je pojava raša.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

U slučajevima teškog preoziranja, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, hemodijaliza može pomoći u uklanjanju cefepima iz organizma. Peritonealna dijaliza ovde nije primenjiva. Do slučajnog preoziranja dolazilo je ako su pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega primali velike doze (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Simptomi preoziranja obuhvataju encefalopatiju (poremećaj svesti uključujući stanje konfuzije, halucinacije, stupor i komu), mioklonus i konvulzije (videti odeljak Neželjena dejstva).

Lista pomoćnih supstanci

L-arginin

Inkompatibilnost

Kao i za većinu beta-laktamskih antibiotika, rastvor cefepima ne može da se dodaje rastvoru baziranom na metronidazolu ili netilmicin sulfatu, zbog fizičke i hemijske inkompatibilnosti.

Međutim, ako je istovremena terapija indikovana, svaki od ovih antibiotika mora biti primenjen odvojeno.

Oprez:

Ovi rastvori su inkompatibilni sa aminofilinom.

Ovaj lek ne sme da se meša sa drugim lekovima, osim sa onima navedenim u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

2 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja:

Rastvore cefepima treba primeniti odmah nakon rekonstitucije.

Dokazano je da je pripremljeni lek hemijski i fizički stabilan dva sata na temperaturi od 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta lek treba upotrebiti odmah.

Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja do primene su odgovornost korisnika i ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako rekonstitucija nije izvedena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C

Čuvati bočice u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip II ili III sa zatvaračem od hlorbutil gume tip I i aluminijumskom zaštitnom kapicom sa plastičnim poklopcem (flip off) od 20 mL sa 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica sa 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre primene, preporučeno je proveriti parenteralni rastvor radi potvrde da nema nečistoća.

Rastvor može da promeni boju (od bezbojne do žute boje ćilibara) usled skladištenja, bez uticaja na jačinu leka.

Kompatibilnost

Cefepim je kompatibilan sa sledećim rastvaračima i rastvorima: 0,9% NaCl (sa ili bez 5% dekstroze), 10% dekstroza, Ringerov rastvor (sa ili bez 5% dekstroze), M/6 natrijum-laktat.

Uputstvo za rekonstituciju

Za **direktnu** intravensku primenu, rekonstituisati lek Cefepim Kabi sterilnom vodom za injekcije, 5% injekcijom dekstroze ili 0,9% NaCl, u zapreminama prikazanim u tabeli u nastavku pod naslovom „Način pripreme rastvora Cefepim Kabi”.

Za intravensku **infuziju**, rekonstituisati 1g rastvora cefepima kao što je navedeno u gornjem tekstu za direktnu intravensku primenu, i dodati odgovarajuću količinu dobijenog rastvora u kontejner sa jednim od kompatibilnih intravenskih rastvora.

Način pripreme rastvora Cefepim Kabi:

Doziranje i način primene	Zapremina rastvarača koju treba dodati (mL)	Približno dostupna zapremina bočice (mL)	Približna koncentracija Cefepim Kabi (mg/mL)
i.v. 1g	10	11,4	90

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.