

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g cefepima (u obliku 1189,2 mg cefepim-dihlorid, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Beo do svetložut prašak.  
pH rekonstituisanog rastvora je 4,0-6,0.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Cefepim Kabi je indikovano za lečenje teških infekcija.

*Kod odraslih i dece uzrasta iznad 12 godina (videti odeljke 4.4. i 5.1.):*

- 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  $\leq 40$  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.

#### 4.2. Doziranje i način primene

### **Doziranje**

Lek Cefepim Kabi nakon rekonstitucije (videti odeljak 6.6) treba primeniti intravenskim putem (videti odeljak 4.2 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:

<b>Težina infekcije</b>	<b>Doziranje i način primene</b>	<b>Interval između primene dve doze</b>
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 $\leq 40$ 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 $\leq 40$ 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 mladih pacijenata sa telesnom masom  $\leq 40$  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:

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

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 5.2), 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 5.2), 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 4.4 i 4.8). Preporučeno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2. Odrasli sa oštećenjem funkcije bubrega i odeljak 5.2).

### **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 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Cefepim je kontraindikovan kod pacijenata sa istorijom teških hipersenzitivnih reakcija na cefepim, na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili na bilo koje druge cefalosporine ili na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. penicilini, monobaktami i karbapanemi).

### **4.4. 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 5.1).

### 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  $\leq 50$  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 4.2 i 5.2).

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 4.8). 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 4.2 i 5.2).

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 4.8 i 5.2). 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 4.8).

### 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-oksidade) za testiranje glukozurije. Iz tog razloga se za glikozuriju preporučuju testovi za dokazivanje glukoze koji su bazirani na enzimskoj reakciji glukoza-oksidade.

#### 4.5. 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.

#### 4.6. 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.

#### 4.7. 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 4.4, 4.8, i 4.9).

#### 4.8. 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

Učestalost neželjenih dejstava					
Klasa sistema organa	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	Trombocitopenija, leukopenija, neutropenija		Aplastična anemija <sup>a</sup> , hemolitička anemija <sup>a</sup> , agranulocitoza

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

<b>mestu primene</b>		infuzije, bol i inflamacija na mestu primene injekcije	primene infuzije		
<b>Ispitivanja</b>		Povećane vrednosti alkalne fosfataze			

<sup>a</sup> 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

U slučajevima teškog predoziranja, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, hemodijaliza može pomoći u uklanjanju cefepima iz organizma. Peritonealna dijaliza ovde nije primenjiva. Do slučajnog predoziranja dolazilo je ako su pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega primali velike doze (videti odeljke 4.2 i 4.4). Simptomi predoziranja obuhvataju encefalopatiju (poremećaj svesti uključujući stanje konfuzije, halucinacije, stupor i komu), mioklonus i konvulzije (videti odeljak 4.8).

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Cefalosporini IV generacije

**ATC šifra:** J01DE01

Cefepim-hidrohlorid je beli do blago žuti prašak. Rekonstituisani rastvor cefepima može biti različite boje, od bezbojnog do boje ćilibara.

#### Mehanizam dejstva

Cefepim je antibiotik širokog spektra delovanja sa *in vitro* baktericidnom aktivnošću protiv velikog broja Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Cefepim ostvaruje svoje baktericidno dejstvo inhibicijom sinteze bakterijskog zida.

Cefepim brzo penetrira u ćelije Gram-negativnih bakterija. Posедуje visoki afinitet za penicilin vezujuće proteine (engl. *penicillin-binding proteins* PBPs), posebno PBP3 bakterija *Escherichia coli* i *Enterobacter cloacae*, ali takođe i za PBP2. Umereni afinitet na PBP1a i 1b verovatno takođe doprinosi ukupnoj baktericidnoj aktivnosti cefepima.



### Mehanizam rezistencije

Cefepim ima nizak afinitet za hromozomski kodirane beta-laktamaze i visoko je rezistentan na hidrolizu koju izaziva većina beta-laktamaza.

Bakterijska rezistencija na cefepim može da nastane zbog jednog ili više sledećih mehanizama:

- redukovani afinitet penicilin vezujućeg proteina prema cefepimu
- produkcija beta-laktamaza koje su sposobne da efikasno hidrolizuju cefepim (npr. nekoliko beta-laktamaza proširenog spektra (engl. *Extended spectrum beta-lactamase*, ESBL) i hromozomski posredovanih beta-laktamaza)
- nepropustljivost spoljne membrane, koja ograničava pristup cefepima penicilin vezujućim proteinima u Gram-negativnim organizmima,
- efluks pumpe za aktivne supstance.

### Granične vrednosti

U nastavku se navode granične vrednosti EUCAST-a (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) V5.0 na snazi od 01.01.2015. godine:

Patogen	Osetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 4$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 8^a$ mg/L	$> 8$ mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	--b	--b
<i>Streptococcus spp. (grupe A, B, C, G)</i>	--c	--c
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1^d$ mg/L	$> 2$ mg/L
Streptokoke viridans grupe	$\leq 0,5$ mg/L	$> 0,5$ mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25^d$ mg/L	$> 0,25$ mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 4$ mg/L	$> 4$ mg/L
Granične vrednosti nezavisno od vrste	$\leq 4$ mg/L	$> 8^e$ mg/L
<p>a) Granične vrednosti se odnose na visokodoznu terapiju.</p> <p>b) Osetljivost stafilokoka na cefalosporine izvodi se na osnovu osetljivosti na cefoksitin, osim za ceftazidim, cefiksime i ceftibuten, za koje ne postoje granične vrednosti i ne treba ih koristiti za stafilokokne infekcije. Neki meticilin-rezistentni sojevi bakterije <i>S. aureus</i> osetljivi su na ceftarolin i ceftobiprol.</p> <p>c) Osetljivost streptokoka grupe A, B, C i G na cefalosporine izvodi se na osnovu osetljivosti na benzilpenicilin.</p> <p>d) Izolati sa vrednostima minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) iznad granične vrednosti osetljivosti su veoma retki ili još nisu prijavljeni. Testovi identifikacije i antimikrobne osetljivosti na takvim izolatima moraju se ponoviti i ako se rezultati potvrde, izolat se šalje u referentnu laboratoriju. Dokle god ne postoji dokaz u pogledu kliničkog odgovora za potvrđene izolate sa vrednostima MIK-a iznad trenutno važećih graničnih vrednosti rezistencije, treba ih prijaviti kao rezistentne.</p> <p>e) Granične vrednosti se odnose na primenu dnevne intravenske doze od 2 g x 2 i visoke doze od najmanje 2 g x 3.</p>		

Prevalencija stečene rezistencije pojedinih bakterijskih sojeva može da varira geografski i sa vremenom. Stoga, preporučuje se da se pre započinjanja terapije dobiju lokalne informacije o osetljivosti sojeva.

<b>Najčešće osetljive vrste</b>
<b><i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin)
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (uključujući penicilin rezistentne sojeve)°

<b><i>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</i></b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>°</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>°</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>°</sup>
<b>Bakterijski sojevi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem tokom primene leka</b>
<b><i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b><i>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</i></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Prirodno rezistentni sojevi</b>
<b><i>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</i></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentan na meticilin)
<b><i>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</i></b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b><i>Anaerobni mikroorganizmi</i></b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<b><i>Ostali mikroorganizmi</i></b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

<sup>°</sup> Ne postoje aktuelni podaci u vreme objavljivanja tabele. Osetljivost je pretpostavljena u primarnoj literaturi, svakodnevnoj praksi i terapijskim preporukama.

<sup>+</sup> Stopa rezistencije je preko 50% u najmanje jednom regionu.

<sup>%</sup> Sojevi koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra delovanja (ESBL) su uvek rezistentni.

<sup>3</sup> U vanbolničkim uslovima, stopa rezistencije je <10%.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika cefepima je linearna u opsegu od 250 mg do 2 g (primenjenih intravenski). Ne menja se u toku terapije.

**Distribucija:** Srednja vrednost plazma koncentracije cefepima zapažena kod odraslih muškaraca posle primene 500 mg, 1 g i 2 g pojedinačne intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta.

Srednja plazma koncentracija cefepima (mikrograma/mL)

Doza cefepima	0,5 sati	1,0 sat	2,0 sata	4,0 sata	8,0 sati	12,0 sati
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

U poređenju sa uobičajenim mikrobima, pronađene su dovoljne terapijske koncentracije u sledećim tkivima i biološkim tečnostima: urin, žuč, intersticijalna tečnost, peritonealna tečnost, bronhijalna mukoza, slepo crevo i žučna kesa. Ove koncentracije opisane su u tabeli u nastavku.

Srednja koncentracija cefepima u tkivima (mikrograma/g) i biološkim tečnostima (mikrograma/mL)

Tkivo ili tečnost	Doza/put primene:	Uzorak: prosečni vremenski interval (sat)	Srednja vrednost koncentracije u tkivu (mikrograma/g) biološkoj tečnosti (mikrograma/mL)	Srednja vrednost plazma koncentracije (mikrograma/mL)
Urin	500 mg i.v.	0 - 4 *	292	4,9**
	1 g i.v.	0 - 4 *	926	10,5**
	2 g i.v.	0 - 4 *	3120	20,1**
Žuč	2 g i.v.	9,4	17,8	9,2
Peritonealna tečnost	2 g i.v.	4,4	18,3	24,8
Intersticijalna tečnost	2 g i.v.	1,5	81,4	72,5
Bronhijalna mukoza	2 g i.v.	4,8	24,1	40,4
Slepo crevo	2 g i.v.	5,7	5,2	17,8
Žučna kesa	2 g i.v.	8,9	11,9	8,5
Cerebrospinalna tečnost	50 mg/kg/i.v.	4,0	4,2	16,7
Sputum	2 g i.v.	4,0	7,4	-
Prostata	2 g i.v.	1,0	31,5	-

\* Uzorci urina uzeti sa intervalom od 0-4 sata nakon primene

\*\* Uzorci plazme uzeti 4 sata nakon injekcije.

Srednja vrednost plazma koncentracije (PL), koncentracija u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) i CSF/PL odnos za cefepim\*

Uzorak nakon vremena (u satima)	Broj pacijenata	Plazma koncentracija (mikrograma/mL)	Koncentracija cerebrospinalne tečnosti (mikrograma/mL)	CSF/PL odnos
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

\* pacijenti uzrasta 3,1 mesec do 12 godina (prosečno 2,6 godina)

Pacijenti sa sumnjom na infekciju centralnog nervnog sistema su primali 50 mg/kg cefepima putem intravenske infuzije u trajanju od 5 do 20 minuta svakih 8 sati. Kod određenih pacijenata, uzorci plazme i uzorci cerebrospinalne tečnosti su uzeti nakon otprilike ½, 1, 2, 4 i 8 sati po završetku infuzije drugog ili trećeg dana terapije.

Distribucija cefepima u tkivima se ne menja u opsegu doza od 250 mg do 2 g. Srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže (engl. *steady state*) je 18 litara. Vezivanje cefepima za serumske proteine je < 16,4% i nezavisno je od koncentracije cefepima u serumu.

#### Metabolizam:

Cefepim se metaboliše do derivata N-metilpirolidina koji se brzo konvertuje do N-oksida. Približno 85% primenjene doze pojavljuje se u urinu kao nepromenjeni cefepim. Manje od 1% primenjene doze pojavljuje se u urinu u obliku derivata N-metilpirolidina, 6,8% kao N-oksid i 2,5% kao epimer cefepima.

#### Eliminacija:

Prosečno poluvreme eliminacije cefepima je oko 2 sata i ne varira u odnosu na primenjenu dozu (250 mg do 2 g). Nije zabeležena akumulacija kod zdravih ispitanika koji su primali dozu do 2 g intravenski svakih 8 sati u periodu od 9 dana.

Prosečna srednja vrednost ukupnog klirensa je 120 mL/min.

Prosečni renalni klirens je 110 mL/min, što ukazuje na to da se cefepim gotovo isključivo eliminiše renalnim mehanizmom, pre svega glomerularnom filtracijom.

#### **Stariji pacijenti:**

Kod više od 6400 odraslih osoba koje su lečene cefepimom u okviru kliničkih studija, 35% je imalo 65 godina i više, dok je 16% imalo 75 godina i više. U toku trajanja kliničkih studija u kojima su stariji pacijenti primali uobičajene preporučene doze za odrasle, klinička efikasnost i bezbednost primene bile su slične onima zapaženim kod mlađih odraslih pacijenata, osim u slučajevima oštećenja funkcije bubrega. Zdravi dobrovoljci starosti 65 godina i više, koji su primali pojedinačnu intravensku dozu od 1 g cefepima imali su veći PIK i manje vrednosti renalnog klirensa u poređenju sa zdravim mlađim dobrovoljcima. Prilagođavanje doze je preporučeno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

#### **Oštećenje funkcije jetre:**

Farmakokinetika cefepima je nepromenjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre prilikom jednokratnog davanja 1 g cefepima. Zbog toga, nije potrebno prilagođavati dozu cefepima, osim ako pacijent istovremeno ne boluje od oštećenja funkcije bubrega.

Farmakokinetika cefepima nije promenjena u klinički značajnom stepenu kod pacijenata sa mukoviscidozom.

#### **Odrasli pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:**

Studije kod pacijenata sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije su pokazali značajno produženje poluvremena eliminacije. Postoji linearna veza između individualnog ukupnog klirensa i klirensa kreatinina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Prosečno poluvreme eliminacije kod pacijenata na dijalizi je 13 sati (hemodijaliza) i 19 sati na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi.

#### **Pedijatrijska populacija:**

Farmakokinetika u pogledu pojedinačne ili višestruke doze cefepima praćena je kod pacijenata uzrasta između 2 meseca i 16 godina koji su primali dozu od 50 mg/kg, primenjenu putem intravenske infuzije. Višestruke doze su primenjivane svakih 8 ili 12 sati u periodu od najmanje 48 sati.

Srednja vrednost plazma koncentracije cefepima nakon prve doze bila je slična onoj u stanju ravnoteže (engl. *steady state*), a zapažena je blaga akumulacija primenom dodatnih doza.

Vrednosti drugih farmakokinetičkih parametara kod odojčadi i dece, utvrđene nakon prve doze i u stanju ravnoteže, ne razlikuju se u odnosu na interval doziranja (svakih 12 sati ili svakih 8 sati). Ne postoje razlike u farmakokinetičkim vrednostima, niti među pacijentima različitog uzrasta, niti između muškog i ženskog pola.

Nakon primene pojedinačne intravenske doze, prosečna vrednost ukupnog klirensa bila je 3,3 mL/min/kg i volumen distribucije bio je 0,3 L/kg. Ukupno prosečno poluvreme eliminacije bilo je 1,7 sati. Udeo cefepima koji se pojavljuje nepromenjen u urinu je 60,4% primenjene doze i renalni klirens je bio glavni put eliminacije sa prosečnom vrednošću od 2,0 mL/min/kg.

Koncentracije cefepima u cerebrospinalnoj tečnosti u poređenju sa onom u plazmi su označene u tabeli iznad „Srednja vrednost plazma koncentracije (PL), koncentracija u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) i CSF/PL odnos za cefepim“

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobiveni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Dugoročne studije u cilju procene karcinogenog potencijala nisu sprovedene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

L-arginin

### **6.2. 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 6.6.

### **6.3. 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.

### **6.4. 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 6.3.

### **6.5. 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.

#### **6.6. 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 čilibara) 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:

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

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

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD

Bulever Milutina Milankovića 9ž, Beograd

### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03370-18-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 09.12.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:  
05.03.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.