

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Cefepim MIP 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Cefepim MIP 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cefepim MIP 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

Hvert hetteglass inneholder cefepimdihydrokloridmonohydrat tilsvarende 1 g cefepim.

Cefepim MIP 2 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

Hvert hetteglass inneholder cefepimdihydrokloridmonohydrat tilsvarende 2 g cefepim.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til blekgult pulver.

pH for den rekonstituerte løsningen er 4,0–7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Behandlingsindikasjoner

Cefepim MIP er indisert for behandling av alvorlige infeksjoner som er angitt nedenfor forårsaket av cefepim-følsomme patogener (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hos voksne og barn over 12 år, med en kroppsvekt på ≥ 40 kg:

- Pneumoni
- Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)
- Kompliserte intra-abdominale blødninger
- Peritonitt forbundet med dialyse hos pasienter som får CAPD

Hos voksne:

- Akutte galleveisinfeksjoner

Hos barn på 2 måneder og opptil 12 år og med en kroppsvekt på ≤ 40 kg:

- Pneumoni
- Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)
- Bakteriell meningitt (se pkt. 4.4)

Behandling av pasienter med bakteremi som oppstår i tilknytning til, eller mistenkes å være tilknyttet noen av infeksjonene som er angitt ovenfor.

Cefepim kan brukes i den empiriske behandlingen av voksne, ungdom og barn i en alder fra 2 måneder til 12 år med febril neutropeni som mistenkes å skyldes en bakteriell infeksjon. Hos pasienter med høy risiko for alvorlige infeksjoner (f.eks. pasienter med nylig beinmargtransplantasjon, hypotensjon, underliggende hematologisk malignitet, eller alvorlig eller langvarig neutropeni), kan antimikrobiell monoterapi være uegnet. Ingen tilstrekkelige data finnes for å støtte effektiviteten til cefepim som monoterapi hos slike pasienter. En kombinasjonsbehandling med aminoglykosid eller glykopeptidantibiotika kan være tilrådelig, samtidig som det tas hensyn til pasientens individuelle risikoprofil.

Cefepim skal administreres med andre antibakterielle midler når mulige kausative bakterier ikke faller innenfor legemidlets aktivitetsspektrum.

Hensyn må tas til offisielle veiledninger angående riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Etter rekonstituering kan cefepim administreres intravenøst som en langsom injeksjon over en periode på 3 til 5 minutter eller som en kort infusjon over en periode på ca. 30 min.
Dosering og administreringsmåte velges med hensyn på typen og alvorlighetsgraden til infeksjonen, følsomheten til patogenet, nyrefunksjon og pasientens tilstand.

Dosering hos pasienter med normal nyrefunksjon:

Voksne og ungdom over 40 kg kroppsvekt (ca. over 12 år):

Enkeltdoser og doseringsintervall	
Alvorlige infeksjoner: • Bakteriemi • Pneumoni • Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt) • Akutte galleveisinfeksjoner	Svært alvorlige infeksjoner: • Kompliserte intra-abdominale blødninger • Empirisk behandling av pasienter med febril neutropeni
2,0 g hver 12. time	2,0 g hver 8. time

Spedbarn og barn (i en alder fra 1 måned til 12 år og/eller vekt ≤ 40 kg, med normal nyrefunksjon)

Enkeltdoser (mg/kg kroppsvekt), doseringsintervall og behandlingsvarighet		
	Alvorlige infeksjoner: • Pneumoni • Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)	Svært alvorlige infeksjoner: • Bakteriemi • Bakteriell meningitt • Empirisk behandling av pasienter med febril neutropeni
<i>Barn som er eldre enn 2 måneder, kroppsvekt ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg hver 12. time <i>Mer alvorlige infeksjoner:</i> 50 mg/kg hver 8. time i 10 dager	50 mg/kg hver 8. time i 7-10 dager
<i>Spedbarn fra 1 måned til mindre enn 2 måneder:</i>	30 mg/kg hver 12. time <i>Mer alvorlige infeksjoner:</i> 30 mg/kg hver 8. time i 10 dager	30 mg/kg hver 8. time i 7-10 dager

Erfaring med spedbarn som er yngre enn 2 måneder er begrenset. Doseringsanbefalingene på 30 mg/kg hver 12. eller 8. time er avledet fra farmakokinetikkdata hos barn eldre enn 2 måneder og er ansett som passende for spedbarn fra 1 måned til mindre enn 2 måneder.

For barn som veier > 40 kg gjelder doseringsanbefalinger for voksne.

For pasienter som er eldre enn 12 år med en kroppsvekt < 40 kg, gjelder doseringsanbefalinger for yngre pasienter med en kroppsvekt på < 40 kg.

Anbefalt maksimal daglig dose på 2 g hver 8. time for voksne skal ikke overskrides.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal cefepimdosen justeres for å kompensere for den langsommere hastigheten av renal eliminasjon.

Voksne og ungdom (> 12 år og kroppsvekt over 40 kg):

For pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon anbefales en initial dose på 2,0 g cefepim.

Følgende tabell gir den etterfølgende vedlikeholdsdosen:

Kreatininclearance [ml/min]	Anbefalt vedlikeholdsdosering: Enkeltdoser og administreringsintervall	
	<i>Alvorlige infeksjoner:</i> • Bakteriemi • Pneumoni • Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt) • Akutte galleveisinfeksjoner	<i>Svært alvorlige infeksjoner:</i> • Kompliserte intra-abdominale blødninger • Empirisk behandling av pasienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dose, ingen justering påkrevet)	2 g hver 12. time	2 g hver 8. time
30–50	2 g hver 24. time	2 g hver 12. time
11–29	1 g hver 24. time	2 g hver 24. time
≤ 10	0,5 g hver 24. time	1 g hver 24. time

Dialysepasienter:

Hos pasienter som gjennomgår hemodialyse, vil omtrent 68 % av den totale mengden cefepim som finnes i kroppen ved starten av dialyse elimineres i løpet av en 3 timers dialyseperiode. Farmakokinetisk modellering indikerer at dosereduksjon er nødvendig hos disse pasientene. Følgende dosering anbefales: En bolusdose på 1 g på den første behandlingsdagen med cefepim deretter 500 mg daglig påfølgende dager, unntatt for febril neutropeni, for denne indikasjonen er den anbefalte dosen 1 g per dag.

På dager med dialyse skal cefepim administreres etter dialysen. Hvis det er mulig, skal cefepim administreres på samme tidspunkt hver dag.

Hos pasienter som gjennomgår kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD), anbefales følgende dosering:

- 1 g cefepim hver 48. time i tilfelle alvorlige infeksjoner (bakteriemi, pneumoni, kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), akutte galleveisinfeksjoner)
- 2 g cefepim hver 48. time i tilfelle svært alvorlige infeksjoner (abdominale infeksjoner, peritonitt, empirisk behandling av pasienter med febril neutropeni)

Spedbarn fra 1 måned og barn opptil 12 år med en kroppsvekt på ≤ 40 kg

En dose på 50 mg/kg for pasienter mellom 2 måneder og 12 år (se pkt. 5.2) og en dose på 30 mg/kg for spedbarn fra 1 til 2 måneder er sammenlignbar med en dose på 2 g hos voksne, inkludert samme forlengelse på doseringsintervallene som vist på tabellen nedenfor.

Barn fra 2 måneder opptil 40 kg kroppsvekt (ca. 12 år)

Enkeltdoser (mg/kg kroppsvekt) og doseringsintervall		
Kreatininclearance [ml/min]	<i>Alvorlige infeksjoner:</i> • Pneumoni • Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)	<i>Svært alvorlige infeksjoner:</i> • Bakteriemi • Bakteriell meningitt • Empirisk behandling av pasienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dose, ingen justering påkrevet)	50 mg/kg hver 12. time	50 mg/kg hver 8. time
30–50	50 mg/kg hver 24. time	50 mg/kg hver 12. time
11–29	25 mg/kg hver 24. time	50 mg/kg hver 24. time
≤ 10	12,5 mg/kg hver 24. time	25 mg/kg hver 24. time

Spedbarn fra 1 måned til mindre enn 2 måneder

Enkeltdoser (mg/kg kroppsvekt) og doseringsintervall		
Kreatininclearance [ml/min]	<i>Alvorlige infeksjoner:</i> • Pneumoni	<i>Svært alvorlige infeksjoner:</i> • Bakteriemi

	• Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)	• Bakteriell meningitt • Empirisk behandling av pasienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dose, ingen justering påkrevet)	30 mg/kg hver 12. time	30 mg/kg hver 8. time
30–50	30 mg/kg hver 24. time	30 mg/kg hver 12. time
11–29	15 mg/kg hver 24. time	30 mg/kg hver 24. time
≤ 10	7,5 mg/kg hver 24. time	15 mg/kg hver 24. time

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er påkrevet for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter:

Siden eldre pasienter er utsatt for økt risiko for redusert nyrefunksjon, skal doseringen velges med forsiktighet, og pasientens nyrefunksjon skal overvåkes. Doseringsjustering anbefales hvis nyrefunksjonen er nedsatt (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighet:

Varigheten av behandlingen er 7 til 10 dager. Generelt sett skal cefepim administreres i minst 7 dager og ikke lenger enn 14 dager pr. behandling. For empirisk behandling av febril neutropeni er vanlig varighet av behandlingen 7 dager eller inntil tilbakegang av neutropenien.

Administreringsmåte:

Etter adekvat rekonstitusjon kan cefepim administreres via **direkte intravenøs injeksjon** over en periode på 3 til 5 minutter eller injiseres i slangen på et administreringssett mens pasienten mottar en kompatibel intravenøs væske eller via **intravenøs infusjon** over 30 minutter. For inkompatibilitet og instruksjoner vedrørende rekonstitusjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.2 og 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Cefepim er kontraindisert hos pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner på cefepim, for noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1, for andre cefalosporiner eller andre betalaktam-antibiotika-stoffer (f.eks. penicilliner, monobaktamer og karbapenemer).

På grunn av dets L-arginininnhold, er dette legemidlet i tillegg kontraindisert hos pasienter med L-argininhypersensitivitet og acidose. Forsiktighet må derfor utvises i tilfeller med hyperkalemi.

4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som med alle antibakterielle midler av betalaktamtypen, har alvorlige og av og til dødelige hypersensitivetsreaksjoner blitt rapportert. I tilfelle alvorlige hypersensitivetsreaksjoner må behandlingen med cefepim avbrytes umiddelbart, og egnede nødtiltak må initieres.

Før behandlingen påbegynnes, skal det tydelig avklares om pasienten har hatt tidligere hypersensitivetsreaksjoner mot cefepim, betalaktamer eller andre legemidler. I 10 % av tilfellene er det en kryssreaktivitet mellom hypersensitivitet overfor penicillin og cefalosporiner.

Cefepim skal administreres med forsiktighet til pasienter med astmahistorikk eller allergisk diatese.

Pasienten må observeres nøye under den første administreringen.

Hvis en allergisk reaksjon oppstår, må behandlingen avbrytes umiddelbart. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner kan kreve epinefrin og annen støttende terapi.

Antibakteriell aktivitet av cefepim

På grunn av det relativt begrensede spekteret av antibakteriell aktivitet av cefepim, er det ikke egnet for behandling av enkelte typer infeksjoner, med mindre patogenet allerede er dokumentert og kjent for å være mottakelig, eller det er en meget høy mistanke om at de(t) mest sannsynlige patogenet (patogenene) vil være egnet for behandling med cefepim (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller andre tilstander som kan redusere nyrefunksjonen, skal doseringen av cefepim justeres for å kompensere for den langsommere hastigheten av renal eliminering. På grunn av høye og forlengede antibiotikakonsentrasjoner i serum, som kan oppstå fra vanlige doseringer hos pasienter med nyreinsuffisiens eller andre tilstander som kan redusere nyrefunksjonen, skal vedlikeholdsdosen reduseres når cefepim administreres til slike pasienter. Fortsatt dosering skal bestemmes av graden av nedsatt nyrefunksjon, alvorlighetsgraden av infeksjonen, samt følsomheten til de kausative organismene (se pkt. 4.2 og 5.2). Under overvåking etter markedsføring har de følgende alvorlige bivirkningene blitt rapportert: Reversibel encefalopati (forstyrrelse av bevissthet inkludert forvirring, hallusinasjoner, stupor og koma), myoklonus, anfall (inkludert ikke-konvulsiv status epilepticus) og/eller nyresvikt (se pkt. 4.8). De fleste tilfeller oppsto hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som mottok doser med cefepim som overskred anbefalingene.

Generelt sett gikk symptomer på neurotoksisitet tilbake etter at cefepim-behandlingen ble avsluttet og/eller etter hemodialyse, men noen tilfeller hadde dødelig utgang.

Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye hvis legemidler med nefrotoksisk potensiale, slik som aminoglykosider og potente diuretika administreres samtidig med cefepim.

Særlige forholdsregler

Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) har blitt rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert cefepim, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til dødelig kolitt. CDAD må vurderes hos alle pasienter som får diaré etter bruk av antibiotika. Nøye medisinsk historikk er nødvendig, da CDAD har blitt rapportert å oppstå over to måneder etter administreringen av antibakterielle midler. Hvis CDAD mistenkes eller bekreftes, kan det hende at pågående bruk av antibiotika som ikke er rettet mot *C. difficile* kanskje må avsluttes.

Som med andre antibiotika kan bruken av cefepim føre til overvekst av ikke-følsomme organismer. Hvis det skulle oppstå superinfeksjon under behandlingen, skal egnede tiltak iverksettes.

Geriatrisk bruk

Av de mer enn 6400 voksne som ble behandlet med cefepim i kliniske studier var 35 % 65 år eller eldre, mens 16 % var 75 år eller eldre. For geriatriske pasienter i kliniske studier, som mottok den vanlige anbefalte voksne dosen, var klinisk effekt og sikkerhet sammenlignbar med klinisk effekt og sikkerhet hos ikke-geriatriske voksne pasienter, med mindre pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon. Det var en beskjedent forlengelse i elimineringshalveringstiden og lave nyreclearance-verdier sammenlignet med de som ses hos yngre personer. Doseringsjusteringer anbefales hvis nyrefunksjonen er nedsatt (se pkt. 4.2 - Dosering og administrering og 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Cefepim utskilles som kjent vesentlig via nyren, og risikoen for toksiske reaksjoner overfor dette legemidlet kan være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av at eldre pasienter mer sannsynlig har redusert nyrefunksjon, skal det utvises forsiktighet ved dosevalg, og nyrefunksjonen må overvåkes (se pkt. 4.8 Bivirkninger og 5.2 - Farmakokinetiske egenskaper). Alvorlige bivirkninger, inkludert reversibel encefalopati (forstyrrelse av bevissthet inkludert forvirring, hallusinasjoner, stupor og koma), myoklonus, anfall (inkludert ikke-konvulsiv status epilepticus) og/eller nyresvikt har oppstått hos geriatriske pasienter med nyreinsuffisiens gitt den vanlige dosen cefepim (se pkt. 4.8 - Bivirkninger).

Interferens med serologisk testing

En positiv Coombs-test uten tegn på hemolyse har blitt beskrevet hos pasienter som er behandlet med cefepim to ganger daglig.

Cefalosporin-antibiotika kan gi en falsk positiv reaksjon på glukose i urinen med kobberreduksjonstester (Benedict's eller Fehling's løsning eller med Clinitest-tabletter), men ikke med enzybaserte tester (glukoseoksidase) for glykosuri. Derfor anbefales det at det brukes glukosetester basert på enzymatiske glukose oksidase-reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt gjennomført.

Positiv Coombs' test uten hemolysis ble påvist hos pasienter som fikk cefepim to ganger daglig (se pkt. 4.8). Resultatet av glukosebestemmelse i urin kan være falskt positiv, derfor foreslås glukoseoksidasetoden. Samtidig behandling med bakteriostatisk antibiotika kan forstyrre virkningen av betalaktam-antibiotika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Ingen nedsatt fertilitet har blitt sett hos rotter. Det foreligger ingen data om bruk av cefepim og menneskelig fruktbarhet.

Graviditet

Reproduktive studier på mus, rotter og kaniner viste ikke noen tegn på fosterskade, det finnes imidlertid ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier med gravide kvinner. Ettersom dyrestudier av reproduksjon ikke alltid kan forutse menneskelig respons, skal dette legemidlet brukes under graviditet kun hvis det er et meget klart behov.

Amming

Cefepim utskilles i morsmelk i svært lave konsentrasjoner. Det må utvises forsiktighet når cefepim administreres til en ammende kvinne, da må spedbarnet overvåkes nøye.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Virkningene til legemidlet på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har ikke blitt studert. Mulige bivirkninger som endret bevissthetstilstand, svimmelhet, forvirring eller hallusinasjoner kan imidlertid endre evnen til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er klassifisert i de følgende kategorier, i henhold til organklasser, MedDRA-terminologi og MedDRA-frekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $\leq 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $\leq 1/1\,000$) og svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$) og ikke kjent (hyppighet kan ikke vurderes fra de tilgjengelige dataene).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell: Bivirkninger rapportert etter kliniske erfaring eller etter markedsføring

Organklasser	Frekvens	MedDRA-term
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Oral candidiasis, vaginal infeksjon
	Sjeldne	Candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Positiv Coombs' test
	Vanlige	Forlenget protrombin-tid, delvis forlenget tromboplastin-tid, anemi, eosinofili
	Mindre vanlige	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni
	Ikke kjent	Aplastisk anemi ^a , hemolytisk anemi ^a , agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, angioødem
	Ikke kjent	Anafylaktisk sjokk
Stoffskifte og ernæringsbetingede	Ikke kjent	Falsk positiv uringlukose

sykdommer		
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Forvirrelsestilstand, hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Hodepine Anfall, parestesi, dysgeusi svimmelhet Koma, stupor, encefalopati, endret bevissthetstilstand, myoklonus
Karsykdommer	Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Flebitt på infusjonsstedet Vasodilatasjon Blødning ^a
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Pustebesvær
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Diaré Pseudomembranøs kolitt, kolitt, kvalme, oppkast Magesmerter, forstoppelse Gastrointestinal lidelse

Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt blodbilirubin
Hud- og underhuds-sykdommer	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Utslett Erytem, urtikaria, pruritus Toksisk epidermal nekrolyse ^a , Stevens-Johnson syndrom ^a , erythema multiforme ^a
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige Ikke kjent	Økt blodurea, økt blod- kreatinin Nyresvikt, toksisk nefropati ^a
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Sjeldne	Genital pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Reaksjon på infusjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet Betennelse på injeksjonsstedet Pyreksi, betennelse på infusjonsstedet Frysninger
Undersøkelser	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase

^a Bivirkninger som generelt forårsakes av andre legemidler i klassen.

Pediatri

Sikkerhetsprofilen til cefepim hos spedbarn og barn ligner den som ses hos voksne. Den hyppigst rapporterte bivirkningen i forhold til cefepim i kliniske studier var utslett.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle alvorlig overdosering, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, vil hemodialyse hjelpe til med fjerningen av cefepim fra kroppen. Peritoneal dialyse er ikke av verdi. Utsiktet overdosering har forekommet når store doser ble gitt til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 - Dosering og administrasjon og 4.4. - Spesielle advarsler for forholdsregler for bruk). Symptomer på overdose inkluderer encefalopati (forstyrrelse av bevissthet inkludert forvirrelse, hallusinasjoner, stupor og koma), myoklonus og anfall (se pkt. 4.8).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Fjerdegenerasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01D E01

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til cefepim er basert på hemming av bakteriell celleveggsyntese (i vekstfasen) på grunn av hemming av penicillinbindende proteiner (PBPs), f.eks. transpeptidaser. Dette fører til en bakteriedrepende virkning.

PD/PK-forhold

Effekten er i stor grad avhengig av den tiden hvor legemiddelnivåene overskrider minimal hemmende konsentrasjon (MIC) for det aktuelle patogenet.

Resistensmekanisme

Cefepim har en lav affinitet for kromosomalt kodete betalaktamaser og er svært resistent overfor hydrolyse hos de fleste betalaktamaser.

Bakteriell resistens overfor cefepim kan skyldes én eller flere av de følgende mekanismene:

- Redusert affinitet for penicillinbindende proteiner for cefepim.
- Produksjon av β -laktamaser som er i stand til å hydrolysere cefepim effektivt (f.eks. flere av de kromosomalt medierte β -laktamasene med utvidet spektrum).
- Ytre membranimpermeabilitet, som begrenser tilgangen til cefepim til penicillinbindende proteiner i gram-negative organismer.
- Efflukspumper for aktive substanser.

Det er delvis eller fullstendig kryssresistens mellom cefepim og andre cefalosporiner og penicilliner.

Cefepimtesting foretas ved bruk av standard fortynningsserier. De følgende konsentrasjonene for minste hemming har blitt bestemt for følsomme og resistente bakterier:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breakpoints (2014-01-01)

Patogen	følsom	resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	>4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	>8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	merknad ²	merknad ²
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C og G	merknad ³	merknad ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	>2 mg/l
Viridansstreptokokkgruppen	$\leq 0,5$ mg/l	$>0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25$ mg/l ⁴	$>0,25$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
PK/PD (ikke-artsrelaterte) brytningspunkter ⁵	≤ 4 mg/l	>8 mg/l

1 Brytningspunkter står i forhold til høydosebehandling.

2 Følsomheten til stafylokokker overfor cefalosporiner anslås fra cefoksitin-følsomhet unntatt for ceftazidim, cefixim og ceftibuten, som ikke har brytningspunkter og ikke skal brukes ved stafylokokkinfeksjoner.

- 3 Følsomheten til streptokokkgruppe A, B, C og G overfor cefalosporiner anslås fra benzylpenicillin-følsomheten.
- 4 Isolater med MIC-verdier over det følsomme brytningspunktet er svært sjeldne eller ennå ikke rapportert. Identifiseringen og antimikrobielle følsomhetstester på ethvert slikt isolat må gjentas, og hvis resultatet bekreftes, sendes isolatet til et referanselaboratorium. Inntil det finnes tegn på klinisk respons for bekreftede isolater med MIC-verdier over det nåværende resistente brytningspunktet, skal de rapporteres som resistente.
- 5 Brytningspunkter gjelder for en daglig intravenøs dose på 2 g x 2 og en høy dose på minst 2 g x 3.

Følsomhet

Forekomsten av resistens i individuelle bakteriestammer kan variere i henhold til region og tid, så det anbefales å skaffe lokal informasjon om mottakeligheten til stammene før behandlingen påbegynnes. Cefepim er vanligvis aktiv mot følgende mikroorganismer *in vitro* (status: Desember 2012).

Vanlige følsomme arter
Aerobe gram-positive mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. penicillin-resistente stammer) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Aerobe gram-negative mikroorganismer
<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>
Arter der ervervet resistens kan utgjøre et problem under bruk
Aerobe gram-positive mikroorganismer
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe gram-negative mikroorganismer
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Naturlig resistente arter
Aerobe gram-positive mikroorganismer
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent)
Aerobe gram-negative mikroorganismer
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe mikroorganismer
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Andre mikroorganismer
<i>Chlamydia</i> spp.

<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Det fantes ingen aktuelle data tilgjengelig på utgivelsestidspunktet for denne tabellen. Følsomhet antas i primærlitteraturen, standardarbeider og terapeutiske anbefalinger.
- + Resistensraten er over 50 % i minst én region.
- % Betalaktamase med utvidet spektrum (ESBL)-produserende stammer er alltid resistente.
- ³ I en poliklinisk situasjon er resistensraten < 10 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til cefepim er lineære i området 250 mg til 2 g intravenøst. De varierer ikke med hensyn til behandlingens varighet.

Absorpsjon

Etter intravenøs administrasjon av 2 g over 30 minutter til friske frivillige, var de maksimale plasmakonsentrasjonene (C_{max}) 126 - 193 µg/ml.

Distribusjon

Cefepim distribueres godt i kroppsvæsker og vev. Innen området 250 mg til 2 g varierer den relative vevsdistribusjonen til cefepim ikke i forhold til administrert dose. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state er 18 l. Det er ikke tegn på noen akkumulering i friske forsøkspersoner som gis doser på opptil 2 g intravenøst ved 8-timers intervaller over en 9-dagers periode. Serumproteinbinding av cefepim er < 19 % og er ikke avhengig av serumkonsentrasjoner. Gjennomsnittlig elimineringshalveringstid er omtrent 2 timer.

Biotransformasjon

Cefepim metaboliseres i liten grad. Den primære urinmetabolitten er N-metylpyrrolidinoksid, en tertiæramin, som står for rundt 7 % av dosen.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig total kroppsclearance er 120 ml/min. Gjennomsnittlig nyreclearance av cefepim er 110 ml/min. Dette viser at cefepim nesten utelukkende elimineres via nyremekanismer, hovedsakelig gjennom glomerulær filtrering. Uringjenvinning av uendret cefepim er omtrent 85 % av dosen, hvilket fører til høye urinkonsentrasjoner av cefepim. Etter intravenøs administrering av 500 mg cefepim, var cefepim ikke lenger påviselig etter 12 timer i plasma og etter 16 timer i urin.

Eldre pasienter:

Distribusjon av cefepim har blitt testet i eldre mannlige og kvinnelige pasienter (> 65 år). Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter er sammenlignbar med voksne, mens det ble observert en noe lengre elimineringshalveringstid og lavere nyreclearance-verdier hos eldre pasienter. Dosejustering er påkrevet for pasienter med samtidig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2. Dosering og administrasjonsmåte "*Voksne med nedsatt nyrefunksjon*" og 4.4. Advarsler og forsiktighetsregler "*Eldre pasienter*").

Pediatri:

Farmakokinetikk med hensyn til enkelte og flere doser av cefepim har blitt evaluert i pasienter i alderen 2 måneder og 16 år som mottok doser på 50 mg/kg, administrert via intravenøs infusjon. Flere doser ble administrert hver 8. eller 12. time i en periode på minst 48 timer.

De gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonene av cefepim etter den første dosen lignet de ved steady state, og en lett akkumulering ble observert ved administrering av ekstra doser.

Verdiene for de andre farmakokinetiske parameterne hos spedbarn og barn, fastsatt både etter den første dosen og ved steady state, skilte seg ikke ut, uansett doseringsplan (hver 12. time eller hver 8. time). Det var ingen forskjeller i farmakokinetiske verdier, og heller ikke mellom pasienter i ulike aldre eller mellom mannlige og kvinnelige pasienter.

Etter administrering av en enkelt intravenøs dose var det gjennomsnittlige totale kroppsclearance 3,3 ml/min/kg og distribusjonsvolumet var 0,3 l/kg. Den totale gjennomsnittlige elimineringshalveringstiden var

1,7 timer. Andelen cefepim som ble gjenvunnet uendret i urinen var 60,4 % av den administrerte dosen og nyreclearance var hovedveien for elimineringen med en gjennomsnittsverdi på 2,0 ml/min/kg.

Nedsatt nyrefunksjon:

Studier hos forsøkspersoner med ulike grader av nyreinsuffisiens har indikert en betydelig forlengelse av elimineringshalveringstiden. Det finnes et lineært forhold mellom individuell kroppsclearance og kreatininclearance hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon.

Gjennomsnittlig elimineringshalveringstid hos dialysepasientene er 13 timer (hemodialyse) og 19 timer for kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Ved administrering av 1 g som enkeltdose er kinetikken til cefepim uendret hos pasienter med cystisk fibrose og leverdysfunksjon. Dosejustering er dermed ikke nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv om det ikke er gjennomført noen dyrestudier over lang tid for å evaluere karsinogent potensiale, har *in vivo*- og *in vitro*-testing vist at cefepim ikke er genotoksisk.

Dyrestudier har vist at daglige doser på opptil 10 ganger den anbefalte dosen hos mennesker ikke har noen direkte eller indirekte skadelig virkning på forplantning, fosterutvikling, varighet på svangerskap eller peri-/postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

L-arginin

6.2 Uforlikeligheter

Oppløsninger av Cefepim MIP må **ikke** blandes med følgende antibiotika: metronidazol, vankomycin, gentamicin, tobramycinsulfat og netilmicinsulfat, da det kan forekomme fysiske eller kjemiske uforlikeligheter. Er samtidig behandling indisert, må slike legemidler administreres separat.

Alle parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

27 måneder

Holdbarhet for ferdig tilberedt oppløsning

Den kjemiske og fysiske stabiliteten til den tilberedte oppløsningen er 2 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2- 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt oppløsning brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys. For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cefepim MIP 1 g leveres i 15 ml hetteglass av type I glass uten farge, forseglet med bromobutylgummipropper og flipplokk, inneholder et hvitt til svakt gult pulver.

Cefepim MIP 2 g leveres i 50 ml hetteglass av type II glass uten farge, lukket med bromobutylgummipropper og flipplokk

Pakningsstørrelser: Pakninger med 1, 5 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for avfallsbehandling og annen håndtering

Klargjøring av oppløsningen for intravenøs injeksjon

Innholdet i hetteglasset løses opp i 10 ml oppløsningsvæske som angitt i tabellen nedenfor. Den ferdige oppløsningen injiseres langsomt over en periode på 3 til 5 minutter – enten direkte inn i en vene eller direkte inn i kanylen til et infusjonssystem mens pasienten mottar en infusjon med en kompatibel intravenøs oppløsning.

Klargjøring av oppløsningen for intravenøs infusjon

For intravenøs infusjon rekonstitueres 1 g eller 2 g cefepim-oppløsning slik som angitt ovenfor for direkte intravenøs administrasjon. Tilsett nødvendig mengde av ferdig oppløsning til en beholder med en av de kompatible intravenøse væskene (anbefalt endelig volum: omtrent 40-50 ml). Den ferdige oppløsningen skal administreres over en periode på omtrent 30 minutter.

Den følgende tabellen inneholder anvisninger for rekonstituering:

Dosering og administrasjonsvei	Oppløsningsvæske tilsatt [ml]	Sluttvolum [ml]	Konsentrasjon (ca., i mg/ml)
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Kompatibilitet med intravenøse væsker

Følgende oppløsningsvæsker egner seg til klargjøring av oppløsningen:

- Vann til injeksjonsvæsker
- Glukose, oppløsning 50 mg/ml (5 %)
- Natriumklorid, oppløsning 9 mg/ml (0,9 %)

Rekonstitueringen/fortynningen skal utføres under aseptiske forhold. Tilsett anbefalt volum av rekonstitueringsvæsken og rist forsiktig inntil innholdet i hetteglasset er fullstendig oppløst. Kun til engangsbruk. Eventuell gjenværende oppløsning skal kasseres. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Se pkt. 6.2 for uforlikeligheter.

Inspiser hetteglasset før bruk. Det må kun brukes hvis oppløsningen er fri for partikler.

Bruk kun klare oppløsninger:

Som andre cefalosporiner kan cefepimoppløsninger utvikle en gul til oransje farge, avhengig av oppbevaringsforholdene. Dette har imidlertid ingen negativ innvirkning på effekten til legemidlet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 g: 13-9595

2 g: 13-9596

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.12.2014

Dato for siste fornyelse: 27.11.2019

10. OPPDATERINGSDATO

03.06.2019