

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cebopim
prašak za rastvor za injekciju 1 g

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cebopim, 1 g prašak za rastvor za injekciju:

Jedna bočica sadrži 1 g cefepima (u obliku cefepim dihidrohlorid monohidrata).

Za potpun spisak pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju
Bijeli do blijedo žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

CEBOPIM se koristi kod odraslih za liječenje sljedećih infekcija kada su uzrokovane osjetljivim sojevima mikroba:

- infekcije donjeg respiratornog trakta (uključujući pneumoniju i bronhitis)
- infekcije mokraćnog sistema (nekomplikirane i komplicirane, uključujući pijelonefritis)
- infekcije kože i kožnih struktura
- intraabdominalne infekcije (uključujući peritonitis i infekcije bilijarnog trakta)
- ginekološke infekcije
- bakteremija koja je ili se može smatrati da je povezana sa bilo kojom od gore navedenih infekcija
- empirijska terapija febrilne neutropenije. Cefepim je kao monoterapija indiciran za empirijsko liječenje pacijenata sa febrilnom neutropenijom. Kod pacijenata s visokim rizikom od ozbiljnih infekcija (npr. pacijenti koji su nedavno podvrgnuti transplantaciji koštane srži, pacijenti sa hipotenzijom, hematološkim malignim bolestima ili teškom ili produženom neutropenijom), antimikrobna monoterapija možda neće biti prikladna. Nema dovoljno podataka koji podržavaju upotrebu monoterapije cefepimom kod ovih pacijenata (vidjeti dio 5.1).
- hirurška profilaksa kod pacijenata na intraabdominalnoj operaciji (vidjeti dio 5.1)

Pedijatrijska populacija

CEBOPIM se koristi kod djece starije od 2 mjeseca za liječenje sljedećih infekcija kada su uzrokovane osjetljivim sojevima mikroba:

- pneumonije
- infekcije mokraćnog sistema (nekomplikirane i komplicirane, uključujući pijelonefritis)
- infekcije kože i kožnih struktura
- septička stanja (septikemija)
- empirijska terapija febrilne neutropenije. Cefepim je kao monoterapija indiciran za empirijsko liječenje pacijenata sa febrilnom neutropenijom. Kod pacijenata s visokim rizikom od ozbiljnih infekcija (npr. pacijenti koji su nedavno podvrgnuti transplantaciji koštane srži, pacijenti sa hipotenzijom, hematološkim malignim bolestima ili teškom ili produženom neutropenijom), antimikrobna monoterapija možda neće biti prikladna. Nema dovoljno podataka koji podržavaju upotrebu monoterapije cefepimom kod ovih pacijenata (vidjeti dio 5.1).
- bakterijski meningitis

Treba uraditi kulturu i antibiogram kako bi se utvrdila osjetljivost uzročnika na cefepim. Empirijska terapija lijekom CEBOPIM može se započeti prije nego što se saznaju rezultati ovih testova, međutim, čim rezultati postanu dostupni, izbor antibiotika treba prilagoditi.

Široki baktericidni spektar protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija omogućava da se CEBOPIM koristi kao monoterapija prije nego što se identificira patogeni mikrob. Kod pacijenata s rizikom od mješovite aerobno-anaerobne infekcije, posebno ako mogu biti prisutne bakterije neosjetljive na cefepime (vidjeti dio 5.1), preporučuje se započinjanje istovremene anti-anaerobne terapije prije nego što se saznaju rezultati ispitivanja. Tada, ovisno o antibiogramu, može biti potrebno kombinovati lijek CEBOPIM s drugim antiinfektivnim agensima (antibioticima), ali i ne mora.

4.2 Doziranje i način primjene

Cebopim se može primijeniti intravenski ili intramuskularno. Nakon rekonstitucije, rastvor je žute do žuto-smeđe boje.

Uobičajena doza za odrasle i put primjene Cebopima je 1 g primijenjen intravenski ili intramuskularno svakih 12 sati. Međutim, doziranje i put primjene zavise od osjetljivosti uzročnih organizama, težine infekcije, te stanja i bubrežne funkcije pacijenta. Uobičajeno vrijeme trajanja terapije je 7 do 10 dana; međutim, za teže infekcije može biti potrebno duže vrijeme trajanja terapije.

Intravenski put primjene se preferira kod pacijenata sa teškim infekcijama i kod životno ugroženih pacijenata, naročito ako postoji mogućnost nastanka šoka.

Smjernice za doziranje Cebopima kod odraslih i djece (stare 12 i više godina) s tjelesnom masom > 40 kg i sa normalnom funkcijom bubrega su navedene u Tabeli 1.

Tabela 1

Težina infekcije	Doziranje i put primjene	Interval između doza
Blage do umjereno teške infekcije urinarnog trakta	500 mg do 1 g i.v. ili i.m.	svakih 12 h
Druge blage do umjereno teške infekcije	1 g i.v. ili i.m.	svakih 12 h
Teške infekcije	2 g i.v.	svakih 12 h
Vrlo teške infekcije ili infekcije opasne po život	2 g i.v.	svakih 8 h

Za empirijsko liječenje febrilne neutropenije, uobičajeno vrijeme trajanja terapije ne bi trebalo biti kraće od 7 dana ili dok se neutropenija ne povuče.

Za pacijente starije od 12 godina koji su teški ≤ 40 kg, treba se voditi preporukama o doziranju za djecu tešku ≤ 40 kg.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina starosti):

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega; prilagođavanje doze se preporučuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

Hirurška profilaksa

Preporuka profilaktičke doze za sprečavanje infekcije kod odraslih koji se podvrgavaju intraabdominalnoj operaciji je sljedeća: jednokratna doza od 2 g Cebopima intravenski kao 30 minutna infuzija koja se počne primjenjivati 60 minuta prije početnog hirurškog reza. Jednokratna doza od 500 mg metronidazola intravenski se treba primijeniti odmah nakon dovršetka infuzije cefepima. Zbog nekompatibilnosti, cefepim i metronidazol se ne smiju miješati u istom spremniku; preporučuje se ispiranje intravenske linije kompatibilnom tečnošću prije infuzije metronidazola.

Ako hirurški zahvat traje duže od 12 sati od početne profilaktičke doze, drugu dozu cefepima praćenu metronidazolom treba primijeniti 12 sati nakon početne profilaktičke doze.

Djeca (od dva mjeseca do 12 godina starosti, sa normalnom funkcijom bubrega)

Kod djece, uobičajena preporučena doza je:

Djeca starija od 2 mjeseca sa tjelesnom masom ≤ 40 kg: 50 mg/kg svakih 12 sati; kod težih infekcija (bakterijski meningitis i empirijska terapija febrilne neutropenije), potreban je interval od 8 sati između doza. Uobičajeno vrijeme trajanja terapije je 7 do 10 dana; međutim, za teže infekcije može biti potrebno duže vrijeme trajanja terapije.

Djeca od mjesec do dva mjeseca starosti: Iskustvo u primjeni lijeka kod djece mlađe od dva mjeseca je ograničeno. Uprkos stečenom iskustvu u primjeni doze od 50 mg/kg, podaci dobijeni iz farmakokinetičkih modela kod djece starije od dva mjeseca navode na to da se može razmotriti primjena doze od 30 mg/kg svakih 12 ili 8 sati kod djece od mjesec do dva mjeseca starosti. Primjenu Cefopima kod ovih pacijenata treba pažljivo nadzirati.

Kod djece teške > 40 kg, preporučuje se upotreba doze indikovane za odrasle.

Maksimalna preporučena doza za odrasle (2 g svakih 8 sati) ne smije se prekoračiti kod pedijatrijskih pacijenata. Iskustvo s intramuskularnom primjenom kod djece je ograničeno.

Odrasli sa insuficijencijom bubrega:

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), dozu cefepima treba prilagoditi kako bi se kompenzovala sporija eliminacija putem bubrega. Kod odraslih pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom, preporučena početna doza cefepima treba biti ista kao za pacijente sa normalnom funkcijom bubrega. Preporučena doza za održavanje treba biti u skladu sa instrukcijama u Tabeli 2 ispod.

U slučajevima kada su dostupne samo vrijednosti kreatinina u serumu, može se koristiti formula za izračunavanje klirensa kreatinina. Serumski kreatinin treba predstavljati stanje dinamičke ravnoteže ("steady-state") funkcije bubrega:

Muškarci: Klirens kreatinina (ml/min) = tjelesna masa (kg) $\times$ (140 - starost):72 $\times$ serumski kreatinin (mg/dl)

Žene: 0,85 $\times$ vrijednost izračunata pomoću formule za muškarce.

Tabela 2

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza za održavanje			
	Vrlo teške infekcije ili infekcije opasne po život	Teške infekcije	Druge blage do umjereno teške infekcije (koje nisu infekcije urinarnog trakta)	Blage do umjereno teške infekcije urinarnog trakta
> 50	Uobičajena doza, nije potrebno prilagođavanje doze			
	2 g, svakih 8 sati	2 g, svakih 12 sati	1 g, svakih 12 sati	500 mg, svakih 12 sati
30 do 50	2 g, svakih 12 sati	2 g, svaka 24 sata	1 g, svaka 24 sata	500 mg, svaka 24 sata
11 do 29	2 g, svaka 24 sata	1 g, svaka 24 sata	500 mg, svaka 24 sata	500 mg, svaka 24 sata
< 10	1 g, svaka 24 sata	500 mg, svaka 24 sata	250 mg, svaka 24 sata	250 mg, svaka 24 sata
Hemodijaliz a*	500 mg, svaka 24 sata	500 mg, svaka 24 sata	500 mg, svaka 24 sata	500 mg, svaka 24 sata

*Farmakokinetički modeli ukazuju na to da je neophodno smanjiti dozu kod ovih pacijenata. Kod pacijenata koji primaju cefepim a na dijalizi su, primjenjuje se 1 gram cefepima kao udarna doza prvog dana terapije, praćena sa 500 mg dnevno za sve infekcije osim febrilne neutropenije kada je potreban 1 gram dnevno. U danima na dijalizi, cefepim treba primjenjivati po završetku dijalize. Kad god je to moguće, cefepim treba primijeniti uvijek u isto vreme u toku dana.

Pacijenti na dijalizi

Pacijentima koji su na dijalizi, otprilike 68% ukupne količine cefepima prisutnog u organizmu na početku dijalize će biti uklonjeno tokom 3 sata na dijalizi.

Pacijentima koji su na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi, cefepim se može primjenjivati u istim dozama koje su preporučene za pacijente sa normalnom bubrežnom funkcijom, tj. 500 mg, 1 g il

i2 g, u zavisnosti od težine infekcije, ali sa intervalom od 48 sati između doza.

Djeca sa insuficijencijom bubrega:

Kako je renalna ekskrecija glavni put eliminacije cefepima, dozu treba prilagoditi kod djece sa insuficijencijom bubrega. Doza od 50 mg/kg kod djece od dva mjeseca do 12 godina starosti i doza od 30 mg/kg kod djece od mjesec do dva mjeseca starosti slične su dozi od 2 g kod odraslih.

Kao što je preporučeno u gore navedenoj Tabeli 2, posebno je koristiti isto povećanje u intervalu između doza i/ili smanjenje doze. Kada je dostupna samo vrijednost kreatinina u serumu, klirens kreatinina se može procijeniti pomoću neke od sljedećih metoda:

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m²) = 0,55 × visina (centimetri): serumski kreatinin (mg/dl)

ili

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m²) = 0,52 × visina (centimetri): serumski kreatinin (mg/dl) - 3,6

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u odjeljku 6.1 ili na druge cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (npr. peniciline, monobaktame i karbapeneme).

4.4 Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti za upotrebu

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, zabilježene su ozbiljne i povremeno smrtne reakcije preosjetljivosti.

Prije započinjanja terapije cefepimom, pacijenta treba pažljivo nadzirati zbog mogućih prethodnih reakcija preosjetljivosti na cefepim, beta-laktame ili druge lijekove.

Cefepim treba koristiti s oprezom kod pacijenata koji su u anamnezi imali astmu ili su skloni alergijama. Pacijent mora biti pažljivo praćen tokom prve primjene. Ako se javi alergijska reakcija, liječenje se mora odmah prekinuti.

Teške reakcije preosjetljivosti mogu zahtijevati epinefrin (adrenalin) i drugu suportivnu terapiju.

Antibakterijska aktivnost cefepima

Zbog relativno ograničenog spektra antibakterijskog djelovanja, cefepim nije pogodan za liječenje nekih vrsta infekcija dok se patogen ne identifikira i dok se ne sazna njegova osjetljivost, ili ukoliko ne postoji vrlo jaka sumnja da je patogen vrlo vjerojatno pogodan za liječenje cefepimom (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 50 ml/min) ili drugim stanjima koja oštećuju bubrežnu funkciju, dozu lijeka CEBOPIM treba prilagoditi kako bi se kompenzovala kompromitovano eliminisanje lijeka preko bubrega. Budući da se pri normalnom doziranju kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom ili drugim stanjima koja narušavaju bubrežnu funkciju mogu pojaviti visoke koncentracije antibiotika u serumu ili njihovo poluvrijeme eliminacije može biti produženo, dozu održavanja treba smanjiti kada se takvim pacijentima daje cefepim. Kontinuiranu dozu treba odrediti na osnovu stepena bubrežnog oštećenja, težine infekcije i osjetljivosti uzročnih organizama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tokom postmarketinškog nadzora zabilježene su sljedeće ozbiljne nuspojave: reverzibilna encefalopatija (poremećaji svijesti, uključujući konfuziju, halucinacije, omamljenost i koma), mioklonus, napadi (uključujući epileptični nekonvulzivni status) i / ili zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). Većina slučajeva dogodila se kod pacijenata s oštećenjem bubrega koji su primali doze lijeka CEBOPIM veće od preporučenih doza.

Općenito, neurotoksični simptomi su se povukli nakon prekida liječenja cefepimom i/ili hemodijalizom, ali su u nekoliko slučajeva bili fatalni.

Proliv povezan sa *Clostridium difficile*

Proliv povezan sa Clostridium difficile (*Clostridium difficile associated diarrhea*, CDAD) zabilježen je kod gotovo svih antibiotika širokog spektra, uključujući cefepim, i može varirati u težini od blage

dijareje do fatalnog kolitisa. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod svih pacijenata kod kojih se javi proliv povezan s antibioticima. Potrebna je pažljiva anamneza jer je CDAD prijavljen 2 mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova. Ako se sumnja ili potvrdi CDAD, kontinuirana antibiotska terapija mora se prekinuti ako nije efikasna protiv *C. difficile*.

Antibiotike treba koristiti s oprezom kod svakog pacijenta sa bilo kojim oblikom alergije, posebno na lijekove. Ako se nakon primjene lijeka CEBOPIM dogodi takva alergijska reakcija, liječenje treba prekinuti i pacijenta na odgovarajući način zbrinuti. Teške reakcije preosjetljivosti zahtijevaju liječenje adrenalinom i suportivnu terapiju po potrebi.

Neosjetljivi sojevi mogu prerasti čak i uz terapiju lijekom CEBOPIM. Ako se tokom liječenja CEBOPIM-om razvije superinfekcija, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Kada se zajedno s CEBOPIM primjenjuju lijekovi s potencijalno nefrotoksičnim učincima, poput aminoglikozida ili jakih diuretika, bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti.

Pacijenti starije dobi

Od više od 6.400 odraslih osoba liječenih CEBOPIM-om u kliničkim ispitivanjima, 35% je bilo starijih od 65 godina, a 16% starijih od 75 godina. U kliničkim ispitivanjima u kojima su gerijatrijski bolesnici primali uobičajenu preporučenu dozu za odrasle, klinička djelotvornost i sigurnost nisu se razlikovali od kliničke djelotvornosti i sigurnosti kod negerijatrijskih odraslih pacijenata, osim ako pacijenti nisu imali bubrežnu insuficijenciju. Zabilježeno je samo malo produženje poluvijeka eliminacije, a vrijednosti bubrežnog klirensa bile su niže u odnosu na mlađe ispitanike. Prilagođavanje doze preporučuje se u slučaju oštećenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Poznato je da se cefepim izlučuje pretežno bubrežima, a rizik od toksičnih reakcija na ovaj lijek može biti veći kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom. Budući da je kod starijih pacijenata vjerovatno smanjena bubrežna funkcija, treba razmotriti odabir doze i pratiti bubrežnu funkciju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ozbiljne neželjene reakcije poput reverzibilne encefalopatije (poremećaji svijesti, uključujući zbunjenost, halucinacije, omamljenost i koma), mioklonus, napadi (uključujući epileptični nekonvulzivni status) i / ili bubrežna insuficijencija pojavili su se kod gerijatrijskih bolesnika s bubrežnom insuficijencijom koji su dobivali uobičajenu dozu cefepima (vidi odjeljak 4.8).

Interferencija se serološkim testovima

Pozitivan Coombsov test bez dokaza hemolize zabilježen je kod pacijenata liječenih cefepimom dva puta dnevno.

Cefalosporinski antibiotici mogu izazvati lažno pozitivnu reakciju na glukozu u urinu u testovima na bazi bakra (Benediktova ili Fehlingova otopina ili tablete Clinitest), ali ne i kada se za glikozuriju koriste enzimski testovi (testovi oksidacije glukoze). Iz tog razloga preporučuje se upotreba testova glukoze zasnovanih na enzimskoj reakciji glukozooksidaze.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedene studije interakcija.

U kombinaciji sa lantiagregacionim lijekovima i tromboliticima postoji rizik od pojačanog krvarenja. Probenecid usporava izlučivanje cefepima, produžavajući i povećavajući njegovu efikasnost.

U kombinaciji s konzumacijom alkohola, cefepim može izazvati antabusnu reakciju praćenu mučninom i povraćanjem.

Zbog pojave lažno pozitivnih rezultata u ispitivanju glukoze u urinu, poželjna je upotreba analitičkih metoda glukozooksidaze.

Istovremeno liječenje bakteriostatskim antibioticima može ometati djelovanje beta-laktamskih antibiotika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nije opaženo pogoršanje plodnosti kod štakora. Nema dostupnih podataka o utjecaju cefepima na plodnost čovjeka. Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolirane studije na trudnicama. U reproduktivnim eksperimentima na miševima, štakorima i kunićima nije pronađen direktni ili indirektni efekat na razvoj fetusa. Studije na životinjama nisu dovoljne s obzirom na učinke na plodnost i razvoj fetusa, porođaj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Stoga se preporučuje da se CEBOPIM koristi kod trudnica samo ako je to nužno potrebno i ako terapijska korist opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Cefepim se izlučuje u majčino mlijeko, iako u vrlo niskim koncentracijama. CEBOPIM se može oprezno koristiti tokom dojenja samo nakon vrlo pažljivog razmatranja očekivanih koristi i potencijalnih rizika.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Međutim, mogući neželjeni efekti kao što su promijenjena svijest, vrtoglavica, zbunjenost ili halucinacije, mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Neželjena djelovanja

Zabilježeni su sljedeći neželjeni efekti i promjene u laboratorijskim testovima kod cefalosporinskih antibiotika: Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, toksična neuropatija, aplastična anemija, hemolitička anemija, krvarenje i lažno pozitivni rezultati glukoze u urinu.

U kliničkim ispitivanjima (N = 5598), najčešće nuspojave bile su probavne smetnje i preosjetljivost (vidjeti Tabelu 4).

Tabela 4 Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima

	<0,05 %	0,05-0,1 %	>0,1-1 %	>1 %
Preosjetljivost	Anafilaksa		Pruritus, urtikarija	Osip (1,8%)
Gastrointestinalni poremećaji		Bol u trbuhu, zatvor, nespecificirana kandidijaza	Mučnina, povraćanje, kandidijaza usne šupljine, kolitis (uključujući pseudomembranozni kolitis)	Proliv (1,2%)
Centralni nervni sistem	Napadaji	Vrtoglavica, parestezija, promjene u ukusu	Glavobolja	
Ostale reakcije		Vazodilatacija, dispneja, genitalni pruritus, drhtavica, upala na mjestu infuzije IV (0,1%)	Groznica, vaginitis, eritem	Lokalne reakcije na mjestu i.v. infuzije (5,2%), uključujući flebitis (2,9%), upala ili bol na mjestu i.m. injekcije (2,6%)

Postmarketinški nadzor

Sljedeće nuspojave su zabilježene tokom svjetskog postmarketinškog nadzora.

Tabela 5 navodi sve prijavljene neželjene reakcije prema organskim sistemima i učestalosti koristeći sljedeće kriterije pojavnosti: vrlo često ($\geq 1 / 10$), često ($\geq 1 / 100$ do $< 1 / 10$), rijetko ($\geq 1 / 1000$ do $< 1 / 100$), rijetki ($\geq 1 / 10.000$ do $< 1 / 1000$), vrlo rijetki ($< 1 / 10.000$) i nepoznati (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog iskustva (MedDRA terminologija)

Organski sistem	Učestalost javljanja	MedDRA terminologija
Infekcije i infestacije	Povremene	Oralna kandidijaza, vaginalna infekcija
	Rijetko	Kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Anemija, eozinofilija
	Povremene	Trombocitopenija, leukopenija, neutropenija
	Nije poznato	Aplastična anemija, hemolitička anemija, agranulocitoza
Poremećaj imunološkog sistema	Rijetko	Anafilaktička reakcija, angioedem
	Nije poznato	Anafilaktički šok
Psihijatrijski poremećaji	Nije poznato	Konfuznost (smušenost), halucinacije
Poremećaj nervnog sistema	Povremene	Glavobolja
	Rijetko	Konvulzije, parestezije, disgeuzija, vrtoglavica
	Nije poznato	Koma, stupor, encefalopatija, promijenjeno stanje svijesti, mioklonus
Vaskularni poremećaji	Često	Flebitis na mjestu infuzije
	Rijetko	Vazodilatacija
	Nije poznato	Hemoragija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rijetko	Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Proliv
	Povremene	Pseudomembranozni kolitis, kolitis, mučnina, povraćanje
	Rijetko	Bol u trbuhu, zatvor
	Nije poznato	Gastrointestinalni poremećaji
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Ospa
	Povremene	Eritem, koprivnjača, pruritus
	Nije poznato	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nije poznato	Bubrežna insuficijencija, toksična nefropatija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke	Rijetko	Genitalni pruritus
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	Često	Reakcije na mjestu infuzije, bol na mjestu injekcije, upala na mjestu injekcije
	Povremene	Pireksija, upala na mjestu infuzije
	Rijetko	Febrilnost
Laboratorijske pretrage	Vrlo često	Pozitivan Coombsov test
	Često	Povišene alkalna fosfataza, alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaza, povećanje bilirubina u krvi, produženje protrombinskog vremena, produženje parcijalnog tromboplastinskog vremena
	Povremene	Povećanje uree u krvi, povećanje kreatinina u krvi
	Nije poznato	Lažna pozitivnost na glukozu u urinu

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka CEBOPIM kod novorođenčadi i djece sličan je profilu odraslih. Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkim ispitivanjima bila je osip.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem ndl@almbih.gov.ba.

4.9 Predoziranje

U ozbiljnom predoziranju - posebno kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega - hemodijaliza će pomoći uklanjanju cefepima iz organizma; peritonealna dijaliza nije efikasna. Iznenadno predoziranje dogodilo se u velikim dozama kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Znakovi predoziranja uključuju encefalopatiju (poremećaji svijesti, uključujući konfuziju, halucinacije, omamljenost i komu), mioklonus i epi- napade (vidjeti dio 4.8).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cefalosporini IV generacija, ATC kod: J01DE01

CEBOPIM je cefalosporinski antibiotik IV generacije sa širokim spektrom djelovanja, za intramuskularnu ili intravensku primjenu.

Mehanizam djelovanja

Cefepim je baktericidna supstanca koja inhibira sintezu ćelijskog zida. Djeluje protiv mnogih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, uključujući većinu sojeva otpornih na liječenje aminoglikozida i cefalosporina treće generacije.

Farmakodinamički efekti

Cefepim je vrlo otporan na hidrolizu većine beta-laktamaza, ima nizak afinitet za hromozomski kodirane beta-laktamaze i brzo prodire do gram-negativnih bakterijskih ćelija.

U studijama na *Escherichia coli* i *Enterobacter cloacae*, cefepim se s najvećim afinitetom vezao za protein koji veže penicilin (PBP) 3, zatim za PBP 2 i na kraju za PBP 1a i 1b. Vezanje za PBP 2 imalo je značajno veći afinitet od ostalih parenteralnih cefalosporina. To može povećati antibakterijsku aktivnost cefepima. Umjereni afinitet cefepima za PBP 1a i 1b vjerovatno također doprinosi njegovom ukupnom antibakterijskom djelovanju.

Pokazalo se da je cefepim baktericidan protiv širokog spektra bakterija metodom Time Kill Assay i određivanjem minimalne baktericidne koncentracije (MBC). Odnos minimalne baktericidne i inhibitorne koncentracije (MBC / MIC) za cefepim bio je ≤ 2 za više od 80% svih testiranih izoliranih gram-pozitivnih i gram-negativnih sojeva. Sinergijski efekat sa aminoglikozidima pokazan je *in vitro* uglavnom na izolatima *Pseudomonas aeruginosa*.

Prevalencija rezistencije pojedinih sojeva bakterija može varirati od regije do regije i tokom vremena. Stoga se preporučuje dobivanje lokalnih informacija o osjetljivosti na soj prije početka liječenja.

Pokazalo se da je cefepim efikasan protiv većine sljedećih mikroorganizama:

Gram-pozitivni aerobni mikroorganizmi: *Staphylococcus aureus* (uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamazu), *Staphylococcus epidermidis* (uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamazu), ostali stafilokoki uključujući *S. hominis* i *S. saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes* (streptokoki grupe A), *Streptococcus agalactiae* (streptokoki grupe B), *Streptococcus pneumoniae* (uključujući sojeve umjereno otporne na penicilin sa MIC penicilina od 0,1 do 1 µg/ml), ostale β-hemolitičke streptokoke (grupe C, G, F), *Str. bovis* (grupa D), *Str. viridans*.

Napomena: Većina sojeva enterokoka, npr. *Enterococcus faecalis* a sojevi stafilokoka rezistentni na meticilin otporni su na većinu cefalosporina, uključujući CEBOPIM.

Gram-negativni aerobni mikroorganizmi: *Acinetobacter calcoaceticus* (subdruha *anitratus*, *Iwoffii*), *Aeromonas hydrophila*, *Capnocytophaga* sp., *Citrobacter* sp. (uključujući *C. diversus* a *C. freundii*), *Campylobacter jejuni*, *Enterobacter* sp. (uključujući *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamazu), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* sp. (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*), *Legionella* sp., *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*, uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamazu), *Neisseria gonorrhoeae* (v uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamazu), *Neisseria meningitidis*, *Pantoea agglomerans* (ranije poznat kao *Enterobacter agglomerans*), *Proteus* sp. (uključujući *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Providencia* sp. (uključujući *P. rettgeri*, *P. stuartii*), *Pseudomonas* sp. (uključujući *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*), *Salmonella* sp., *Serratia* (uključujući *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Shigella* sp., *Yersinia enterocolitica*.

Napomena: Cefepim je nedjelotvoran protiv brojnih sojeva *Stenotrophomonas maltophilia* (ranije kao *Xanthomonas maltophilia* [*Pseudomonas maltophilia*]).

Anaerobni mikroorganizmi: *Bacteroides* sp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* sp., *Mobiluncus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Pervotella melaninogenica* (ranije *Bacteroides melaninogenicus*), *Veillonella* sp.

Napomena: Cefepim je nedjelotvoran protiv *Bacteroides fragilis* i *Clostridium difficile*.

Prevalencija stečene rezistencije može se razlikovati geografski i vremenom za odabrane vrste. Informacije o lokalnoj rezistenciji treba dobiti iz lokalnog bakteriološkog laboratorija i treba ih uzeti u obzir pri odabiru empirijske terapije.

Klinička efikasnost i sigurnost

Pacijenti sa febrilnom neutropenijom

Sigurnost i efikasnost empirijske monoterapije cefepimom kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom procjenjivani su u dva multicentrična randomizirana ispitivanja koja su upoređivala monoterapiju cefepimom (2 g i.v. na 8 h) s monoterapijom ceftazidimom (2 g i.v. na 8 h). U studijama je evaluirano ukupno 317 pacijenata.

Rezultati u vezi s kliničkim odgovorom prikazani su u Tabeli br. 6. Za sve procijenjene parametre ustanovljeno je da je cefepim terapijski ekvivalentan ceftazidimu.

Tabela 6 Reaktivnost pacijenata sa febrilnom neutropenijom na empirijsku terapiju

% reaktivnih (responder)		
Određivanje rezultata	Cefepim (n=164)	Ceftazidim (n=153)
Primarna epizoda je sanirana bez modifikacije liječenja, nije bilo novih febrilnih epizoda ili infekcija, a oralni antibiotici omogućavali su dovršavanje liječenja	51	55

Primarna epizoda je sanirana bez modifikacije liječenja, nije bilo novih febrilnih epizoda ili infekcija, nema oralnih antibiotika nakon tretmana	34	39
Preživljavanje, moguće bilo kakva modifikacija liječenja	93	97
Primarna epizoda je sanirana bez modifikacije liječenja, a oralni antibiotici omogućavali su dovršavanje liječenja	62	67
Primarna epizoda je sanirana bez modifikacije liječenja, nije bilo oralnih antibiotika po završetku terapije	46	51

Nema dovoljno podataka koji podržavaju efikasnost monoterapije cefepimom kod pacijenata s visokim rizikom od razvoja ozbiljnih infekcija (uključujući pacijente s nedavnom transplantacijom koštane srži, hipotenzijom, hematološkim malignim bolestima ili ozbiljnom ili produženom neutropenijom).

Nema podataka o pacijentima sa septičkim šokom.

Hirurška profilaksa

Ova indikacija temelji se na ishodu randomizirane, otvorene, multicentrične kliničke studije na pacijentima ≥ 19 godine (srednja dob 66 godina) koji su podvrgnuti operaciji debelog crijeva. Preoperativno, intravenozno je primijenjena pojedinačna doza od 2 g Cebopim-a, nakon čega je slijedila pojedinačna i.v. doza od 500 mg metronidazola ($n = 307$) bila je uporediva sa jednom i.v. dozom od 2 g ceftriaksona nakon koje je dat metronidazol ($n = 308$). Doza je primijenjena 0 do 3 sata prije početka operacije. U svakoj terapijskoj grupi, klinički uspjeh (odsustvo infekcije na mjestu operacije i intraabdominalne infekcije najkasnije 6 sedmica nakon operacije) bio je 75% (vidjeti dio 4.2).

Tokom kliničkih ispitivanja s lijekom CEBOPIM, dogodili su se prolazni slučajevi abnormalnih laboratorijskih testova kod pacijenata s normalnim početnim vrijednostima. Uz učestalost između 1% i 2% (ukoliko nije drugačije naznačeno), dogodili su se: povišena alanin aminotransferaza (3,6%), aspartat aminotransferaza (2,5%), alkalna fosfataza, ukupni bilirubin, anemija, eozinofilija, produženo protrombinsko vrijeme, djelomično trombotoplastinsko vrijeme (2,8%) i pozitivan Coombsov test bez hemolize (18,7%). Prolazni porast azota uree u krvi i / ili serumskog kreatinina i prolazna trombocitopenija zabilježeni su kod 0,5% do 1% pacijenata. Također su zabilježeni slučajevi prolazne leukopenije i neutropenije (<0,5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Odrasli

Srednje koncentracije cefepima u plazmi otkrivene u zdravih odraslih muškaraca nakon primjene cefepima u dozama od 0,5-1,0 i 2,0 g u jednoj 30-minutnoj i.v. infuziji ili nakon i.m. primjene sažeto su prikazane u tabeli br.7.

Tabela 7 Srednje koncentracije cefepima u plazmi (mg/ml) u zdravih odraslih muškaraca

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

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene, cefepim se potpuno apsorbira. Koncentracija cefepima u različitim tkivima i tečnostima prikazana je u Tabeli br. 8.

Tabela 8 Srednje koncentracije cefepima u različitim tjelesnim tečnostima (g/ml) i tkivima (g/g) u zdravih odraslih muškaraca

Tjelesne tečnosti ili tkiva	Doza i.v.	Prosječno vrijeme sakupljanja uzorka nakon doze (sati)	Prosječna koncentracija
Urin	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Žuč	2 g	9,4	17,8
Peritonealna tečnost	2 g	4,4	18,3
Tečnost iz plikova	2 g	1,5	81,4
Sluznica bronhija	2 g	4,8	24,1
Sputum	2 g	4,0	7,4
Prostata	2 g	1,0	31,5
Apendiks	2 g	5,7	5,2
Žučna kesa	2 g	8,9	11,9

Biotransformacija/Eliminacija

Cefepim se metabolizira u N-metilpirolidin, koji se brzo pretvara u N-oksid. Otprilike 85% primijenjenog cefepima izlučuje se nepromijenjen u urinu, stoga se u urinu nalaze visoke koncentracije cefepima. Manje od 1% primijenjene supstance izlučuje se urinom kao N-metilpirolidin, 6,8% kao N-oksid i 2,5% kao epimer cefepima. Udio vezanja na serumske proteine u prosjeku iznosi 16,4% i ne ovisi o koncentraciji u serumu.

Srednje poluvrijeme eliminacije cefepima je približno 2 sata i ne varira s dozom u rasponu od 250 mg do 2 g. U zdravih ispitanika nije bilo nakupljanja u dozama do 2 g i.v. svakih 8 sati tokom 9 dana. Prosječni tjelesni klirens je 120 ml/min. Srednji bubrežni klirens cefepima je 110 ml/min, što ukazuje da se cefepim izlučuje gotovo isključivo putem bubrega, uglavnom glomerularnom filtracijom.

Posebne populacije

Kliničko poboljšanje viđeno je kod pacijenata sa cističnom fibrozom koji su liječeni CEBOPIM-om zbog akutnih pogoršanja pluća. (n = 24, medijan 15 godina, raspon starosti 5-47 godina). Liječenje antibioticima ne mora nužno značiti bakteriološku eradikaciju u ovoj populaciji pacijenata. Nisu zabilježene klinički značajne promjene u farmakokinetici cefepima kod pacijenata sa cističnom fibrozom.

Oštećenje bubrega

Poluvrijeme eliminacije produženo je kod pacijenata s različitim stupnjevima bubrežne insuficijencije, s linearnim odnosom između ukupnog klirensa i klirensa kreatinina. To služi kao osnova za preporuku prilagodbe doze u ovoj grupi pacijenata (vidjeti dio 4.2). Prosječni poluvijek u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega kojima je potrebna dijaliza je 13 sati za hemodijalizu i 19 sati za kontinuiranu peritonealnu dijalizu.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika cefepima nije promijenjena kod pacijenata s oštećenjem jetre koji su primili jednu dozu od 1 g. U ovoj grupi pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Cebopim.

Pacijenti starije dobi

Zdravi dobrovoljci stariji od 65 godina koji su primili jednu i.v. dozu CEBOPIM-a od 1 g, imala je veću AUC i niži bubrežni klirens u odnosu na mlađe ispitanike. Prilagođavanje doze preporučuje se starijim pacijentima ako imaju oštećenu bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pojedinačne i ponovljene doze cefepima procjenjivana je kod pacijenata u dobi od 2,1 mjeseca do 11,2 godine koji su primali dozu od 50 mg / kg i.v. infuzija ili i.m. injekcija; ponovljene doze su davane svakih 8 ili 12 sati tokom najmanje 48 sati.

Nakon jednokratne i.v. primjene srednji ukupni tjelesni klirens bio 3,3 ml/min/kg, a srednji volumen raspodjele 0,3 l/kg. Ukupno srednje poluvrijeme eliminacije bilo je 1,7 sati. Prosječno izlučivanje cefepima urinom bilo je 60,4% primijenjene doze, a najvažniji način eliminacije bio je bubrežni klirens (prosječno 2,0 ml/min/kg).

Nakon ponovljene i.v. primjene cefepima koncentracije lieka u plazmi u ravnotežnom stanju bile su slične onima nakon prve doze, akumulacija se dogodila tek neznatno. Ostali farmakokinetički parametri kod novorođenčadi i djece nisu se razlikovali, bilo da se uzimaju pojedinačne doze ili se ponavljaju, kao ni različiti režimi doziranja (8 ili 12 sati). Nisu uočene razlike između farmakokinetike različitih dobnih skupina ili spolova.

Nakon i.m. primjene u stanju ravnoteže, srednja vršna koncentracija u plazmi od 68 g/ml postignuta je za 0,75 sati. Prosječna minimalna koncentracija nakon i.m. primjene u stabilnom stanju iznosilo je 6,0 g/ml nakon 8 sati. Srednja bioraspoloživost nakon i.m. primjene je bila 82%.

Koncentracije cefepima u cerebrospinalnoj tečnosti koje odgovaraju koncentracijama u plazmi prikazane su u Tabeli br. 9.

Tabela 9 Srednje (SD) koncentracije u plazmi (PL) i cerebrospinalnom likvoru (CSL) i CSL/PL cefepima kod novorođenčadi i djece *

Vrijeme uzorkovanja	N	Koncentracija u plazmi (lg/ml)	Koncentracija u CSL (lg/ml)	Odnos CSL/PL
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 su bili u dobi od 3,1 mjeseca do 12 godina, sa prosjekom (SD) od 2,6 (3,0) godine. Pacijenti sa sumnjom na infekciju CNS-a liječeni su cefepimom u dozi od 50 mg/kg davanog u obliku i.v. infuzije u trajanju od 5-20 min. svakih 8 sati.

Pojedinačni uzorci plazme i likvora uzimani su od odabranih pacijenata 2. ili 3. dana liječenja cefepimom na kraju infuzije.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti

Dugotrajna ispitivanja na životinjama za utvrđivanje kancerogenosti nisu provedena. Testovi genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo* pokazali su da cefepim nije genotoksičan. Standardni testovi plodnosti na pacovima nisu pokazali oštećenje plodnosti.

6. Farmaceutski podaci

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

L-arginin.

6.2 Inkompatibilnosti

Cefepim se ne smije miješati sa drugim lijekovima ili rastvorima osim onih pomenutih u dijelu 6.6. "Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje i drugo rukovanje".

Postoji fizičko-hemijska inkompatibilnost sa metronidazolom, vankomicinom, gentamicinom, tobramicinom, netilmicinom i aminofilinom. U slučajevima kada je indikovana konkomitantna intravenska primjena, ove aktivne supstance se ne smiju primijeniti zajedno za cefepinom, niti kroz isti intravenski put.

6.3 Rok upotrebe

Lijek u originalnom spremniku:

3 godine. Čuvati na temperaturi do 30°C.

Rekonstituiseani rastvor za injekciju, rekonstituisean sa vodom za injekcije:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora tokom 24 sata na sobnoj temperaturi (15 - 25°C) i tokom tokom 7 dana u frižideru (2 - 8°C).

S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, korisnici preuzimaju odgovornost za vrijeme i uslove čuvanja pripremljenog rastvora do upotrebe i obično ne bi trebali biti duže od 24 sata pri 2 ° 8 ° C, osim ako nije došlo do rekonstitucije u validiranim aseptičkim kontroliranim uvjetima. Ne rashlađivati.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati spremnik u spoljnoj kartonskoj kutiji.

Za uslove čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek se pakuje u bezbojne providne staklene bočice (tipa III) od 20 ml, hermetički zatvorene gumenim čepovima (od bromobutila kao osnovnog polimera) i stegnute aluminijumskim kapicama.

Veličina pakovanja: Jedna bočica zajedno sa uputstvom za lijek se nalazi u kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje i drugo rukovanje

Sadržaj bočice je namijenjen za jednokratnu upotrebu. Preostali *rekonstituiseani* rastvor treba baciti.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba baciti u skladu sa lokalnim propisima.

Rekonstituiseani rastvori mogu imati žutu do žuto-smeđu boju. To ne utiče negativno na dejstvo proizvoda.

Pregledajte bočicu prije upotrebe. Rastvor se može upotrijebiti samo ako je bez vidljivih čestica.

Ako se čestice vide u rekonstituiseanim tečnostima, rastvor lijeka treba baciti.

Priprema i primjena rekonstituiseanog rastvora:

Cebopim, prašak za rastvor za injekciju treba rastvoriti u:

- a) vodi za injekcije;
 - bakteriostatskoj vodi za injekcije sa parabenom/ima ili benzil alkoholom;
 - 0,5%-nom ili 1%-nom lidokain hidrohloridu;
 - ili u nekom od rastvora navedenih u b) ispod za intravensku primjenu
- b) 0,9%-tnom rastvoru natrij hlorida;
 - 5%-tnom or 10%-tnom rastvoru glukoze;
 - Ringerovom laktatu sa 5%-tnim rastvorom glukoze;
 - 1/6 M rastvoru natrij laktata.

Za intravensku injekciju, zapremina rastvarača (sterilne vode za injekciju, 5%-tnog rastvora glukoze za injekciju ili 0,9%-tnog rastvora natrij hlorida za injekciju) koju treba dodati u svaku bočicu i rezultirajuća koncentracija cefepima su prikazane u sljedećoj tabeli:

Količina cefepima po bočici	Zapremina dodatog rastvarača (ml)	Približna konačna zapremina (ml)	Približna koncentracija cefepima (mg/ml)
1,0 g i.v.	10,0	11,4	90

Za direktnu intravensku injekciju, rastvor rekonstituisean prema preporukama treba polako injektirati direktno u venu tokom perioda od tri do pet minuta. Injekcija se takođe može dati u cijev sistema za primjenu dok pacijent prima kompatibilnu intravensku tečnost.

Za intravensku infuziju, prašak se rastvara kao što je opisano za direktne intravenske injekcije. Odgovarajuća količina pripremljenog rastvora se dodaje u intravenski infuzioni spremnik sa kompatibilnom intravenskom tečnošću za infuziju.

Zapremina rastvarača za infuziju (rastvor naveden pod b)) koja se koristi za svaku bočicu i rezultirajuća koncentracija cefepima su prikazane u sljedećoj tabeli:

Količina cefepima po bočici	Zapremina dodatog rastvarača (ml)	Približna konačna zapremina (ml)	Približna koncentracija cefepima (mg/ml)
1,0 g i.v.	50,0	51,4	19

Rezultirajući rastvor treba primijeniti tokom približno 30 minuta.

Za intramuskularnu injekciju, bočica sa 1 g praška se rekonstituiše pomoću 3,0 ml vode za injekcije ili 0,9%-tnog rastvora natrij-hlorida, 5%-tnog rastvora glukoze, bakteriostatske vode za injekciju sa parabenom/ima, bakteriostatske vode za injekciju sa benzil alkoholom ili 0,5%-tnog ili 1,0%-tnog lidokain-hidrohlorida.

Cebopim za injekciju koji je rekonstituisan prema preporukama se daje dubokom intramuskularnom injekcijom u veliku mišićnu masu (kao što je spoljni gornji kvadrant glutealne musculature (m.gluteus maximus)).

Iako se cefepin za injekciju može konstituisati sa 0,5%-tnim ili 1,0%-tnim lidokain hidrohloridom, to obično nije potrebno obzirom na to da cefepim izaziva malo ili nimalo boli prilikom intramuskularne primjene.

6.7. Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE "BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL PHARMACEUTICAL PLANT

PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY

17, Myru Street, 03134 Kijev, Ukrajina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE "BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL PHARMACEUTICAL PLANT

PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY

17, Myru Street, 03134 Kijev, Ukrajina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

DOO "Farmacija 2011" Bihać

Zagrebačka br. 2,

Bihać, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-7252/19 od 19.10.2020.