

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CEFEPIM HF  
1000 mg,  
prašak za rastvor za injekciju/infuziju  
*cefepim*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CEFEPIM 1.000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju  
Jedna bočica sadrži:  
cefepim 1.000 mg  
(u obliku cefepim-hidrohlorida, sterilnog).

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju .  
Bijeli do blijedo žućkast prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Cefepim HF se primjenjuje u liječenju infekcija mikroorganizmima osjetljivim na cefepim, kod pacijenata kod kojih je indikovano parenteralno davanje lijeka (npr. u intenzivnoj njezi), kod odraslih i djece. (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1).

#### Odrasli i adolescenti tjelesne mase > 40 kg:

- infekcije donjeg respiratornog trakta, uključujući pneumoniju;
- nekomplikovane do komplikovane infekcije urinarnog trakta;
- komplikovane infekcije abdomena, uključujući peritonitis. Preporučuje se kombinovana terapija sa drugim antibioticima, takođe potrebno je uzeti u obzir suspektan ili potvrđen patogen kao i individualni rizik pacijenta.;
- infekcije žučne kese i žučnih puteva;
- terapija pacijenata sa bakterijemijom koja se javlja udružena sa ili se sumnja da je povezana sa nekom od gore navedenih infekcija;
- infekcije kože i mekih tkiva;
- empirijsko liječenje febrilnih epizoda kod pacijenata sa srednje teškom neutropenijom (neutrofili  $\leq 1.000/\text{mm}^3$ ) ili teškom neutropenijom (neutrofili  $\leq 500/\text{mm}^3$ ). Kod pacijenata sa visokim rizikom od infekcija (npr. pacijenti sa skorijom transplantacijom koštane srži, hipotenzijom na prijemu, sa malignim hematološkim bolestima, ili teškom ili prolongiranom neutropenijom) antimikrobna monoterapija možda neće biti odgovarajuća. Nema dovoljno podataka koji bi podržali efikasnost monoterapije cefepimom kod ovih pacijenata. Kombinovana terapija sa antibioticima iz grupe aminoglikozida ili glikopeptida se preporučuje, uzimajući u obzir individualni rizik pacijenta.;
- profilaksa u intraabdominalnoj hirurgiji;
- ginekološke infekcije.

#### Djeca uzrasta od 2 mjeseca do 12 godina i tjelesne mase $\leq 40$ kg:

- infekcije donjeg respiratornog trakta, uključujući pneumoniju;
- komplikovane infekcije urinarnog trakta;
- bakterijski meningitis;
- terapija pacijenata sa bakterijemijom koja se javlja udružena sa ili se sumnja da je povezana sa nekom od gore navedenih infekcija;
- infekcije kože i mekih tkiva;

- empirijsko liječenje febrilnih epizoda kod pacijenata sa srednje teškom neutropenijom (neutrofili  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) ili teškom neutropenijom (neutrofili  $\leq 500/\text{mm}^3$ ). Kod pacijenata sa visokim rizikom od infekcija (npr. pacijenti sa skorijom transplantacijom koštane srži, hipotenzijom na prijemu, malignim hematološkim bolestima, ili teškom ili prolongiranom neutropenijom) antimikrobna monoterapija možda neće biti odgovarajuća. Nema dovoljno podataka koji bi podržali efikasnost monoterapije cefepimom kod ovih pacijenata. Kombinovana terapija sa antibioticima iz grupe aminoglikozida ili glikopeptida se preporučuje, uzimajući u obzir individualni rizik pacijenta.

Potrebno je razmotriti i zvanične vodiče za odgovarajuću upotrebu antimikrobnih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Cefepim se može dati intravenski kao spora injekcija u trajanju od 3-5 minuta ili kao kratkotrajna infuzija u trajanju od približno 30 minuta ili kao duboka intramuskularna injekcija u veliki mišić.

Doziranje cefepima zavisi od osjetljivosti patogena, ozbiljnosti infekcije, funkcije bubrega i opšteg stanja pacijenta.

##### *Doziranje*

***Odrasle osobe i adolescenti tjelesne mase > 40 kg sa normalnom bubrežnom funkcijom:***

| Pojedinačna doza cefepima i interval doziranja                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Teške infekcije:</i></b>                                                                                                                                                             | <b><i>Veoma teške infekcije:</i></b>                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- bakterijemija</li> <li>- pneumonija</li> <li>- komplikovane infekcije urinarnog trakta</li> <li>- infekcije žučne kese i žučnih puteva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- komplikovane infekcije abdomena, uključujući peritonitis</li> <li>- empirijska terapija febrilnih epizoda neutropenije</li> </ul> |
| 2 g svakih 12 sati                                                                                                                                                                         | 2 g svakih 8 sati                                                                                                                                                          |

##### Trajanje terapije:

Trajanje terapije je uobičajeno 7-10 dana. Cefepim ne bi trebalo da se koristiti manje od 7 dana ili više od 14 dana za svako liječenje. Preporučena doza iznosi 500 mg do 1 g dva puta dnevno intravenski ili alternativno svakih 12 sati intramuskularno, doza se može povećati na 2 g dva puta dnevno (intravenski) odnosno u teškim, životno ugrožavajućim situacijama na 2 g tri puta dnevno intravenski.

Kod empirijske terapije febrilne neutropenije, uobičajeno trajanje terapije je 7 dana ili dok se neutropenija ne povuče.

Za profilaksu u intraabdominalnoj hirurgiji, treba dati pojedinačnu dozu od 2 g kao 30-minutnu infuziju 60 minuta prije procedure. Nakon toga potrebno je dati 500 mg metronidazola. Metronidazol treba rekonstituisati i primijeniti u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika lijeka. Obzirom na inkompatibilnost između cefepima i metronidazola ove dvije supstance se ne smiju primijeniti zajedno (vidjeti odjeljak 6.2). Prije infuzije metronidazola, preporučuje se da se infuziona linija propere sa kompatibilnim rastvorom.

Ukoliko procedura traje više od 12 sati, infuziju treba ponoviti nakon 12 sati.

Doziranje za umjereno teške do teške infekcije kože i mekih tkiva je 2 g na svakih 12 sati u trajanju od 10 dana.

##### ***Djeca uzrasta od 1 mjesec do 40 kg tjelesne mase (približno 12 godina) sa normalnom bubrežnom funkcijom:***

Cefepim se može dati intravenski kao spora injekcija u trajanju od 3-5 minuta ili kao kratkotrajna infuzija u trajanju od približno 30 minuta ili kao duboka intramuskularna injekcija u veliki mišić.

Doziranje cefepima zavisi od osjetljivosti patogena, ozbiljnosti infekcije, funkcije bubrega i opšteg stanja pacijenta.

##### ***Djeca uzrasta od 1 mjesec do 40 kg tjelesne mase (približno 12 godina):***

| Pojedinačna doza cefepima (mg/kg tjelesne mase/interval doziranja/trajanje terapije) |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | <b>Teške infekcije:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pneumonija</li> <li>- komplikovane infekcije urinarnog trakta</li> </ul> | <b>Veoma teške infekcije:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bakterijemija</li> <li>- bakterijski meningitis</li> <li>- empirijska terapija febrilnih epizoda neutropenije</li> </ul> |
| Djeca uzrasta od 2 mjeseca do tjelesne mase ≤ 40 kg                                  | 50 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati<br><b>Teže infekcije:</b> 50 mg/kg tjelesne mase svakih 8 sati<br>Trajanje terapije: 10 dana        | 50 mg/kg tjelesne mase svakih 8 sati<br><br>Trajanje terapije: 7-10 dana                                                                                                                        |
| Dojenčad uzrasta 1 - 2 mjeseca                                                       | 30 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati<br><b>Teže infekcije:</b> 30 mg/kg tjelesne mase svakih 8 sati<br>Trajanje terapije: 10 dana        | 30 mg/kg tjelesne mase svakih 8 sati<br><br>Trajanje terapije: 7-10 dana                                                                                                                        |

Ograničena su iskustva o upotrebi kod djece mlađe od 2 mjeseca. Preporučene doze od 30 mg/kg svakih 12 ili 8 sati proistekla je iz farmakokinetičkih podataka kod djece starije od 2 mjeseca i smatraju se odgovarajućim za dojenčad od 1 do manje od 2 mjeseca. Dojenčad ove uzrastne dobi treba pažljivo pratiti u toku primjene lijeka.

Preporučene doze za odrasle primjenjive su i za djecu tjelesne mase iznad 40 kg (vidjeti tabelu).

Preporučeno doziranje kod djece tjelesne mase ≤ 40 kg treba da se koristi i za djecu koja imaju više od 12 godina, a tjelesnu masu manju od 40 kg. Doze kod djece ne smiju prekoračiti maksimalnu dozu za odrasle (2 g svakih 8 sati).

#### **Doziranje kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega:**

##### ***Odrasle osobe i djeca tjelesne mase preko 40 kg (približno 12 godina):***

Doza mora biti prilagođena pacijentima sa oslabljenom funkcijom bubrega kako bi se uravnotežila spora eliminacija putem bubrega. Kod pacijenata sa blagom do umjereno teškom oslabljenom funkcijom bubrega, početna doza je kao i kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega: 2 g cefepima.

##### ***Doze održavanje su prikazane u sljedećoj tabeli:***

|                                    | Preporučene doze održavanja: pojedinačna doza cefepima i dozni interval                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klirens kreatinina (ml/min)</b> | <b>Teške infekcije:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bakterijemija</li> <li>- pneumonija</li> <li>- komplikovane infekcije urinarnog trakta</li> <li>- infekcije žučne kese i žučnih puteva</li> </ul> | <b>Veoma teške infekcije:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- komplikovane infekcije abdomena uključujući peritonitis</li> <li>- empirijska terapija febrilnih epizoda neutropenije</li> </ul> |
| > 50                               | 2 g svakih 12 sati (nije potrebno podešavanje doze)                                                                                                                                                                | 2 g svakih 8 sati (nije potrebno podešavanje doze)                                                                                                                                                      |
| 30 - 50                            | 2 g svakih 24 sata                                                                                                                                                                                                 | 2 g svakih 12 sati                                                                                                                                                                                      |
| 11 - 29                            | 1 g svakih 24 sata                                                                                                                                                                                                 | 2 g svakih 24 sata                                                                                                                                                                                      |
| ≤ 10                               | 0,5 g svakih 24 sata                                                                                                                                                                                               | 1 g svakih 24 sata                                                                                                                                                                                      |

#### **Pacijenti na dijalizi:**

Tokom hemodijalize prosječno 68 % ukupne količine cefepima se eliminiše tokom 3 sata dijalize.

Farmakokinetika pokazuje da je potrebno smanjenje doze kod pacijenata na dijalizi. Preporučuje se sljedeće doziranje:

- 1 g cefepima prvog dana terapije i 0,5 g cefepima dnevno za svaki dan terapije svih infekcija izuzev febrilne neutropenije. Za ove pacijente preporučena doza je 1 g dnevno.

Ukoliko je moguće, cefepim treba primjenjivati u isto vrijeme svakog dana, i u danima na mjestu primjene dijalize, cefepim treba primijeniti nakon što je dijaliza završena.

Sljedeće doziranje se preporučuje kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom koji su na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi:

- 1 g cefepima svakih 48 sati za teške infekcije (*bakterijemija, pneumonija, komplikovane infekcije urinarnog trakta, infekcije žučne kese i žučnih puteva*);
- 2 g svakih 48 sati za veoma teške infekcije (*komplikovane infekcije abdomena, uključujući peritonitis, empirijsko liječenje febrilne neutropenije*).

***Djeca uzrasta od 1 mjesec do 40 kg tjelesne mase (približno 12 godina):***

Doza od 50 mg/kg tjelesne mase kod djece uzrasta od 2 mjeseca do 12 godina i doza od 30 mg/kg tjelesne mase kod dojenčadi između 1. i 2. mjeseca odgovaraju dozi od 2 g kod odraslih. Iz ovih razloga, isto produženje intervala doziranja i/ili smanjenja doze se preporučuje kao kod odraslih, u skladu sa sljedećom tabelom.

***Djeca uzrasta od 2 mjeseca do 40 kg tjelesne mase (približno 12 godina):***

| Pojedinačna doza cefepima (mg/kg tjelesne mase)/interval doziranja |                                                                                      |                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klirens kreatinina (ml/min)                                        | <i>Teške infekcije:</i><br>- pneumonija<br>- komplikovane infekcije urinarnog trakta | <i>Veoma teške infekcije:</i><br>- bakterijemija<br>- bakterijski meningitis<br>- empirijska terapija febrilnih epizoda neutropenije |
| >50                                                                | 50 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati<br>(nije potrebno podešavanje doze)            | 50 mg/kg tjelesne mase svakih 8 sati<br>(nije potrebno podešavanje doze)                                                             |
| 30-50                                                              | 50 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata                                                | 50 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati                                                                                                |
| 11-29                                                              | 25 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata                                                | 50 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata                                                                                                |
| ≤10                                                                | 12,5 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata                                              | 25 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata                                                                                                |

***Dojenčad uzrasta od 1-2 mjeseca:***

| Pojedinačna doza cefepima (mg/kg tjelesne mase)/interval doziranja |                                                                                      |                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klirens kreatinina (ml/min)                                        | <i>Teške infekcije:</i><br>- pneumonija<br>- komplikovane infekcije urinarnog trakta | <i>Veoma teške infekcije:</i><br>- bakterijemija<br>- bakterijski meningitis<br>- empirijska terapija febrilnih epizoda neutropenije |
| >50                                                                | 30 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati<br>(nije potrebno podešavanje doze)            | 30 mg/kg tjelesne mase svakih 8 sati<br>(nije potrebno podešavanje doze)                                                             |

|       |                                        |                                       |
|-------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| 30-50 | 30 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata  | 30 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati |
| 11-29 | 15 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata  | 30 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata |
| ≤10   | 7,5 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata | 15 mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata |

#### Oštećena funkcija jetre:

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljak 5.2).

#### Pacijenti starijeg životnog doba:

Obzirom da su pacijenti starijeg životnog doba pod povećanim rizikom od smanjene funkcije bubrega, potrebno je pažljivo odrediti dozu lijeka i pratiti bubrežnu funkciju. Promjena doziranja lijeka se preporučuje ukoliko je bubrežna funkcija oštećena (vidjeti odjeljak 4.4).

#### ***Način primjene:***

Nakon adekvatne rekonstitucije cefepim se može primijeniti intravenski (spora intravenska injekcija (3-5 minuta) putem šprica ili infuzione linije, ili kao kratkotrajna intravenska infuzija u trajanju od približno 30 minuta) ili intramuskularno (duboka intramuskularna injekcija).

#### Intravenska primjena:

Sadržaj bočice rastvoriti sa 10 ml nekog od sljedećih rastvora: sterilna voda za injekcije, 0,9% natrijum-hlorid (fiziološki rastvor) ili 5% glukoza i dodati u odgovarajuću infuzionu tečnost. Cefepim je kompatibilan sa sljedećim infuzionim rastvorima: 0,9% natrijum-hlorid (fiziološki rastvor), 5% glukoza. Pripremljeni rastvor treba davati tokom najmanje 30 minuta.

Poslije rastvaranja, hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora je dokazana tokom 24 sata na sobnoj temperaturi ili u frižideru (na temperaturi 2 - 8°C), 7 dana.

Rastvori cefepima, ne smiju se miješati sa rastvorima metronidazola, vankomicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina i aminofilina, zbog fizičke i hemijske inkompatibilnosti. Ukoliko je potrebna zajednička terapija ovim lijekovima, treba ih dati odvojeno.

#### Intramuskularna primjena

Intramuskularna injekcija se priprema dodavanjem 2,4 ml nekog od sljedećih rastvora: sterilna voda za injekcije, 0,9% natrijum-hlorid, 5% glukoza, sterilna voda za injekcije sa parabenima ili benzil-alkoholom, 0,5 ili 1% lidokain HCl. Poslije rastvaranja, hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora je dokazana tokom 24 sata na sobnoj temperaturi ili u frižideru (na temperaturi 2 - 8°C), 7 dana.

### **4.3. Kontraindikacije**

Cefepim je kontraindikovano kod pacijenata koji u anamnezi imaju pojavu reakcije preosjetljivosti na cefepim, na pomoćne supstance navedene u odjeljku 6.1 ili bilo koji drugi lijek iz grupe cefalosporina, ili drugih beta-laktamskih antibiotika (npr. penicilina, monobaktama i karbapenema).

Uslijed sadržaja L-arginina, ovaj lijek je kontraindikovano kod pacijenata sa preosjetljivošću na L-arginin i acidozom. Zbog toga je potreban oprez u slučajevima hiperkalijemije.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

#### **Upozorenja**

##### Reakcije preosjetljivosti

Kao i sa svim beta-laktamskim antibioticima, prijavljene su ozbiljne i povremeno fatalne reakcije preosjetljivosti. Prije početka terapije cefepimom, potrebno je pažljivo ispitati pacijenta kako bi se utvrdilo da li je imao reakcije preosjetljivosti na cefepim, beta-laktamske antibiotike ili druge lijekove. Cefepim treba pažljivo primijeniti kod pacijenta koji u anamnezi imaju astmu ili alergije.

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenta tokom prve primjene lijeka. Ukoliko dođe do pojave alergijske reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti mogu zahtijevati terapiju adrenalinom kao i druge hitne mjere.

#### Antibakterijsko dejstvo cefepima

Obzirom na relativno ograničen spektar antibakterijskog dejstva, cefepim nije pogodan lijek za terapiju nekih vrsta infekcija, osim ako je izazivač infekcije poznat i poznata je njegova osjetljivost na lijek ili postoji veoma jaka uvjerenost da će patogen biti osjetljiv na terapiju cefepimom (vidjeti odjeljak 5.1).

#### Oštećena funkcija bubrega:

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\leq 50$  ml/min) ili drugim stanjima koja mogu uticati na bubrežnu funkciju, doziranje treba uskladiti kako bi se kompenzovala usporena eliminacija lijeka putem bubrega. Kako se visoke koncentracije antibiotika u serumu koje se dugo održavaju, mogu javiti i pri uobičajenom doziranju kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ili drugim stanjima koja mogu uticati na bubrežnu funkciju, dozu održavanja u tim slučajevima treba smanjiti. Hronična terapija treba da bude usklađena sa stepenom bubrežne insuficijencije, težinom infekcije i osjetljivošću uzročnika infekcije (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2). U toku postmarketinškog praćenja prijavljeni su ozbiljni neželjeni događaji, uključujući: reverzibilnu encefalopatiju (poremećaj svijesti uključujući konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, konvulzije (uključujući nekonvulzivni status epileptikus) i/ili bubrežnu insuficijenciju (vidjeti odjeljak 4.8). Najveći broj slučajeva je prijavljen kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom koji su primili doze cefepima koje su prekoračile preporučene. Inače, simptomi neurotoksičnosti su se povlačili po prekidu terapije cefepimom i/ili poslije hemodijalize, međutim neki slučajevi su imali fatalni ishod.

#### **Mjere opreza pri upotrebi lijeka**

##### *Dijareja izazvana Clostridium difficile*

Dijareja izazvana *Clostridium difficile* (eng. *Clostridium difficile associated diarrhea-CDAD*) je prijavljena poslije primjene skoro svih antibakterijskih lijekova, uključujući cefepim i može varirati po težini kliničke slike od blage dijareje do fatalnog kolitisa. CDAD treba uzeti u obzir kod svih pacijenata kod kojih je prisutna dijareja tokom primjene antibiotika. Pažljivo uzimanje anamneze je neophodno s obzirom da je primjećeno da se CDAD može javiti i dva mjeseca poslije primjene antibakterijskog lijeka. Ukoliko se posumnja ili potvrdi dijagnoza CDAD, postojeću terapiju antibiotikom (koja ne djeluje na *C. difficile*) treba prekinuti.

Potrebno je pažljivo pratiti bubrežnu funkciju kod lijekova sa nefrotoksičnim potencijalom, kao što su aminoglikozidi ili snažni diuretici koji se primjenjuju sa cefepimom.

Kao i u slučajevima primjene drugih antibiotika, primjena cefepima može dovesti do porasta neosjetljivih mikroorganizama. Ukoliko dođe do pojave superinfekcije tokom terapije, treba preduzeti odgovarajuće mjere.

##### *Osobe starije životne dobi*

Više od 6.400 odraslih osoba liječenih cefepimom bilo je uključeno u kliničke studije, od čega 35% su imali 65 godina i više, dok je 16% imalo 75 godina ili više. Kod pacijenata starije životne dobi koji su u kliničkim studijama primali uobičajene preporučene doze za odrasle osobe, klinička efikasnost i bezbjednost primjene je bila jednaka kao kod odraslih (negerijatrijskih) pacijenata, osim kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kod njih je poluvrijeme eliminacije lijeka bilo umjereno produženo i vrijednosti bubrežnog klirensa su bile niže u poređenju sa mlađim osobama. Potrebno je prilagođavanje doze ako je bubrežna funkcija smanjena (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Cefepim se odstranjuje isključivo putem bubrega, pa rizik od toksičnih reakcija ovog lijeka može biti veći kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. S obzirom da je smanjena funkcija bubrega češća kod pacijenata starije životne dobi, treba biti pažljiv pri određivanju doze i redovno pratiti funkciju bubrega (vidjeti odjeljke 4.8 i 5.2).

Kod pacijenata starijeg životnog doba sa bubrežnom insuficijencijom koji su primali uobičajene doze cefepima javili su se ozbiljni neželjeni događaji koji uključuju reverzibilnu encefalopatiju (poremećaj svijesti uključujući konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, konvulzije (uključujući nekonvulzivni status epileptikus) i/ili insuficijenciju bubrega (vidjeti odjeljak 4.8).

#### *Interakcije sa dijagnostičkim testovima*

Pozitivan *Coombsov* test, bez podataka o hemolizi, je opisan kod pacijenata liječenih cefepimom 2 puta dnevno.

Cefalosporini mogu dati lažno pozitivnu reakciju glukoze u urinu kod testova sa reagensom na bazi bakra (*Benedictov* ili *Fehlingov* rastvor ili sa Clinitest tabletama), ali ne i sa testovima za određivanje glukozurije na bazi glukozaoksidaze. Stoga, poželjno je za testiranje glukoze u urinu koristiti test baziran na enzimskoj aktivnosti glukozaoksidaze.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

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

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

Cefalosporini mogu potencirati dejstvo kumarinskih antikoagulanasa.

#### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

Nedovoljni su podaci o primjeni cefepima u toku trudnoće. Studije reproduktivne toksičnosti na životinjama ne pokazuju direktan ili indirektan štetan efekat (vidjeti odjeljak 5.3). Cefepim prolazi placentarnu barijeru.

Zbog nedostatka kliničkog iskustva, cefepim se smije jedino primijeniti nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika, posebno u prva tri mjeseca trudnoće.

##### Dojenje

Obzirom da cefepim prelazi u mlijeko dojilja u maloj koncentraciji, cefepim se u toku dojenja smije jedino primijeniti nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika, pri čemu treba uzeti u obzir potencijalne negativne efekte na dojenče (dejstvo na intestinalnu floru sa mogućim porastom gljivica i senzitivizacijom na cefalosporine).

##### Fertilitet

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

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Nije ispitivan uticaj cefepima na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Međutim, moguće neželjene reakcije kao što su poremećaj svijesti, vrtoglavica, konfuzija ili halucinacije mogu uticati na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama (vidjeti odjeljke 4.4, 4.8, i 4.9).

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Tabela neželjenih dejstava je predstavljena po sistemu organa, MedDRA preferiranom terminu kao i učestalosti koristeći sljedeće kategorije učestalosti: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetka ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), veoma rijetka ( $< 1/10.000$ ) i nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

##### **Neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih studija ili postmarketinškog praćenja:**

| Sistem organa                              | Učestalost                                    | MedDRA termin                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                    | Povremena<br>Rijetka                          | Oralna kandidijaza, vaginalne infekcije<br>Kandidijaza                                                                                                                                         |
| Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema | Veoma česta<br><br>Česta<br><br><br>Povremena | Pozitivan <i>Coombsov</i> test<br><br>Produženo protrombinsko vrijeme, produženo parcijalno tromboplastinsko vrijeme, anemija, eozinofilija<br><br>Trombocitopenija, leukopenija, neutropenija |

|                                                         |           |                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Nepoznata | Aplastična anemija <sup>a</sup> , hemolitička anemija <sup>a</sup> , agranulocitoza                                     |
| Imunološki poremećaji                                   | Rijetka   | Anafilaktička reakcija, angioedem                                                                                       |
|                                                         | Nepoznata | Anafilaktički šok                                                                                                       |
| Poremećaji metabolizma i ishrane                        | Nepoznata | Pozitivan test glukoze u urinu                                                                                          |
| Psihijatrijski poremećaji                               | Nepoznata | Konfuzija, halucinacije                                                                                                 |
| Poremećaji nervnog sistema                              | Povremena | Glavobolja                                                                                                              |
|                                                         | Rijetka   | Konvulzije, parestezije, disgeuzija, vrtoglavica                                                                        |
|                                                         | Nepoznata | Koma, stupor, encefalopatija, poremećaj svijesti, mioklonus                                                             |
| Vaskularni poremećaji                                   | Česta     | Flebitis na mjestu infuzije                                                                                             |
|                                                         | Rijetka   | Vazodilatacija                                                                                                          |
|                                                         | Nepoznata | Hemoragija <sup>a</sup>                                                                                                 |
| Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu           | Rijetka   | Tinnitus                                                                                                                |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji     | Rijetka   | Dispneja                                                                                                                |
| Gastrointestinalni poremećaji                           | Česta     | Dijareja                                                                                                                |
|                                                         | Povremena | Pseudomembranozni kolitis, kolitis, nauzeja, povraćanje                                                                 |
|                                                         | Rijetka   | Abdominalni bol, opstipacija                                                                                            |
|                                                         | Nepoznata | Gastrointestinalni poremećaji                                                                                           |
| Hepatobilijarni poremećaji                              | Česta     | Porast alanin aminotransferaze<br>Porast aspartat aminotransferaze<br>Porast bilirubina                                 |
| Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva              | Česta     | Osip                                                                                                                    |
|                                                         | Povremena | Eritem, urtikarija, pruritus                                                                                            |
|                                                         | Rijetka   | Edem                                                                                                                    |
|                                                         | Nepoznata | Toksična epidermalna nekroliza <sup>a</sup> , <i>Stevens Johnsonov</i> sindrom, <i>erythema multiforme</i> <sup>a</sup> |
| Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva | Rijetka   | Bol u zglobovima                                                                                                        |
| Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema         | Povremena | Povišene vrijednosti uree i kreatinina u krvi                                                                           |
|                                                         | Nepoznata | Bubrežna insuficijencija, toksična nefropatija <sup>a</sup>                                                             |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki      | Rijetko   | Genitalni pruritus                                                                                                      |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene          | Često     | Reakcije na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene injekcije, inflamacija na mjestu primjene injekcije        |
|                                                         | Povremeno | Pireksija, inflamacija na mjestu primjene infuzije                                                                      |
|                                                         | Rijetko   | Drhtanje                                                                                                                |
| Laboratorijska ispitivanja                              | Često     | Porast alkalne fosfataze                                                                                                |

<sup>a</sup> Neželjene reakcije koje su uopšteno prihvaćene i pripisuju se drugim lijekovima iz ove klase.

## Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene cefepima kod djece i dojenčadi jednaka je onoj kod odraslih osoba. Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo vezano za primjenu cefepima u kliničkim ispitivanjima bio 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 našoj 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: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

## 4.9. Predoziranje

U teškim slučajevima predoziranja, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju cefepima iz organizma (peritonealna dijaliza nema uticaja). Slučajno predoziranje dogodilo se kad su se pacijentima sa oštećenom bubrežnom funkcijom davale velike doze cefepima (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4). Simptomi predoziranja uključuju encefalopatiju (poremećaj svijesti koji uključuje konfuziju, halucinacije, stupor i komu), mioklonus, konvulzije (vidjeti odjeljak 4.8).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** cefalosporini IV generacije

**ATK kod:** J01DE01

#### Mehanizam dejstva:

Mehanizam dejstva cefepima bazira se na inhibiciji sinteze ćelijskog zida bakterije (tokom faze rasta), putem inhibicije penicilin vezujućih proteina (eng. *penicillin-binding proteins*-PBPs) kao što su transpeptidaze. Rezultujući baktericidnim dejstvom.

#### Povezanost između farmakokinetike i farmakodinamike:

Efikasnost u velikoj mjeri zavisi od dužine vremena tokom kojeg nivo lijeka prevazilazi minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIC) odgovarajućeg patogena.

#### Mehanizmi rezistencije

Rezistencija cefepima se bazira na sljedećim mehanizmima:

- Deaktivacija putem beta-laktamaza. Cefepim može biti hidrolizovan putem određenih beta-laktamaza, naročito putem beta-laktamaza širokog spektra (poznate kao beta-laktamaze proširenog spektra) što se dešava npr. kod sojeva *Escherichia coli* ili *Klebsiella pneumoniae*.
- Smanjeni afinitet PBPs za cefepim. Stečena rezistencija kod pneumokoka i drugih streptokoka se bazira na promjeni postojećih PBPs kao rezultat mutacije. PBPs sa smanjenim afinitetom za cefepim je odgovoran za rezistenciju kod meticilin (oksacilin)-rezistentnog stafilocoka.
- Onemogućena penetracija cefepima kroz spoljašnji ćelijski zid kod Gram-negativnih bakterija može dovesti do toga da penicilin vezujući proteini nisu dovoljno inhibirani.
- Cefepim se može aktivnim transportom izbaciti iz ćelije putem pumpi za izbacivanje lijeka (*efflux pumps*).

Postoji parcijalna ili kompletna ukrštena rezistencija cefepima sa drugim cefalosporinima i penicilinima.

### Granične vrijednosti osjetljivosti

Cefepim je testiran koristeći standardne dilucione serije. Sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i rezistentne mikrobe su određene:

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) granične vrijednosti osjetljivosti:

| Patogen                                                   | Osjetljiv             | Rezistentan           |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                 | ≤ 1 mg/l              | > 4 mg/l              |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>                | ≤ 8 mg/l <sup>1</sup> | > 8 mg/l <sup>1</sup> |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>2</sup>                   | <sup>2</sup>          | <sup>2</sup>          |
| <i>Streptococcus spp.</i> (grupe A, B, C, G) <sup>3</sup> | <sup>3</sup>          | <sup>3</sup>          |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                           | ≤ 1 mg/l              | > 2 mg/l              |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                             | ≤ 0,25 mg/l           | > 0,25 mg/l           |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                              | ≤ 4 mg/l              | > 4 mg/l              |
| Nezavisno od vrste <sup>4</sup>                           | ≤ 4 mg/l <sup>4</sup> | > 8 mg/l <sup>4</sup> |

Granične vrijednosti se odnose na terapiju visokim dozama (2 g tri puta dnevno)

<sup>2</sup> Rezultati testa za oksacilin su dobijeni na *Staphylococcus spp.* Procijenjeno je da je meticilin(oksacilin)-rezistentni stafilokok rezistentan na cefalosporine.

<sup>3</sup> Rezultati testa za penicilin G su dobijeni na *Streptococcus spp.* (grupa A, B, C, G).

<sup>4</sup> Dnevna doza od 2 g dva puta dnevno do maksimalne doze od 2 g tri puta dnevno.

\* primarno bazirano na serumskoj farmakokinetici

### Osjetljivost:

Prevalencija rezistencije pojedinih bakterijskih sojeva može da varira geografski i sa vremenom, stoga se preporučuje da se uzmu u obzir lokalne informacije o osjetljivosti sojeva prije započinjanja terapije.

Cefepim je uobičajeno aktivan protiv sljedećih mikroorganizama *in vitro* (status: Januar 2016.).

| Najčešće osjetljive vrste                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>                                                              |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)                                                     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (uključujući penicilin rezistentne sojeve) <sup>°</sup>                   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>°</sup>                                                                |
| <b>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</b>                                                              |
| <i>Acinetobacter pittii</i>                                                                               |
| <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 liquefaciens</i> <sup>°</sup>                                                                 |
| <i>Serratia marcescens</i>                                                                                |
| <b>Bakterijski sojevi kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem tokom primjene lijeka</b> |
| <b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</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>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</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>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>         |
| <i>Enterococcus spp.</i>                             |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin rezistentni) |
| <b>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</b>         |
| <i>Legionella spp.</i>                               |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                  |
| <b>Anaerobni mikroorganizmi</b>                      |
| <i>Bacteroides fragilis</i>                          |
| <i>Clostridium difficile</i>                         |
| <b>Ostali mikroorganizmi</b>                         |
| <i>Chlamydia spp.</i>                                |
| <i>Chlamydophila spp.</i>                            |
| <i>Mycoplasma spp.</i>                               |

Ne postoje podaci u vrijeme objavljivanja tabele. Osjetljivost je pretpostavljena u literaturi, svakodnevnoj praksi i terapijskim preporukama.

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

<sup>%</sup>Beta-laktamaze proširenog spektra-produgujuće vrste su uvijek rezistentne.

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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Sljedeća tabela pokazuje srednju vrijednost koncentracija cefepima u plazmi odraslih muškaraca koji su primili pojedinačnu dozu cefepima u trajanju od 30 minuta u vidu intravenske (i.v.) infuzije ili u vidu intramuskularne (i.m.) injekcije u dozi od 500 mg, 1 g i 2 g.

| Doza cefepima | Srednja koncentracija cefepima u plazmi (µg /ml) kod zdravih dobrovoljaca |       |       |       |       |         |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------|
|               | 0,5 h                                                                     | 1,0 h | 2,0 h | 4,0 h | 8,0 h | 12, 0 h |
| 500 mg i.v.   | 38,2                                                                      | 21,6  | 11,6  | 5,0   | 1,4   | 0,2     |
| 1,0 g i.v.    | 78,7                                                                      | 44,5  | 24,3  | 10,5  | 2,4   | 0,6     |
| 2,0 g i.v.    | 163,1                                                                     | 85,8  | 44,8  | 19,2  | 3,9   | 1,1     |
| 500 mg i.m.   | 8,2                                                                       | 12,5  | 12,0  | 6,9   | 1,9   | 0,7     |
| 1,0 g i.m.    | 14,8                                                                      | 25,9  | 26,3  | 16,0  | 4,5   | 1,4     |
| 2, 0 g i.m.   | 36,1                                                                      | 49,9  | 51,3  | 31,5  | 8,7   | 2,3     |

## Resorpcija

Cefepim se brzo i u potpunosti resorbuje nakon intramuskularne primjene.

## Distribucija

Cefepim se distribuira u tjelesne tečnosti i tkiva. U rasponu od 250 mg do 2 g, distribucija cefepima u tkiva ne varira u odnosu na primljenu dozu. Prosječni ravnotežni volumen distribucije cefepima je 18 l. Ne postoje dokazi o akumulaciji cefepima kod zdravih dobrovoljaca koji su primali doze do 2 g i.v. u osmočasovnim intervalima tokom perioda od 9 dana. Vezivanje za proteine plazme je < 19% i ne zavisi od serumskih koncentracija. Srednje poluvrijeme eliminacije je prosječno dva sata.

## Metabolizam

Cefepim se metaboliše u N-metilpirolidin, koji se brzo konvertuje u N-metilpirolidin-N-oksidi. Količina nepromijenjenog cefepima u urinu iznosi 85% primljene doze. Visoka koncentracija nepromijenjenog cefepima se nalazi u urinu. Manje od 1% primijenjene doze se nalazi u urinu kao N-metilpirolidin, 6,8% kao N-oksidi i 2,5% kao epimer cefepima.

## Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije cefepima iznosi 2 sata i ne mijenja se u opsegu doza od 250 mg do 2 g. Znaci akumulacije nisu zapaženi kod ispitanika koji su tokom 9 dana intravenski primali doze do 2 g svakih 8 sati. Srednja ukupna eliminacija lijeka iznosi 120 ml/min. Prosječni bubrežni klirens iznosi 110 ml/min. Cefepim se skoro isključivo izlučuje putem bubrega, prvenstveno glomerularnom filtracijom.

## Oštećena funkcija bubrega

Kod pacijenata sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije postoji značajno produženje poluvremena eliminacije lijeka. Postoji linearna povezanost između individualne ukupne eliminacije i klirensa kreatinina kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom (vidjeti odjeljak 4.2). Prosječno poluvrijeme eliminacije kod pacijenata na dijalizi je 13 sati, a 19 sati kod pacijenata na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi.

## Oštećena funkcija jetre

Farmakokinetika cefepima ne mijenja se kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, a koji su primili pojedinačnu dozu od 1 g. Stoga, nije potrebno prilagođavanje doze cefepima.

## Pacijenti starije životne dobi

Dobrovoljci starosti od 65 godina i više, koji su primili pojedinačnu i.v. dozu od 1 g cefepima, imali su veće vrijednosti površine ispod krive koncentracije lijeka i vremena i niže vrijednosti bubrežnog klirensa u poređenju sa mlađim pacijentima. Kod pacijenata starije životne dobi sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.3).

## Djeca

Farmakokinetika je ispitivana nakon primjene jedne i više doza cefepima, kod pacijenata uzrasta od 2,1 mjesec do 16 godina, a koji su primili doze od 50 mg/kg tjelesne mase kao intravenska infuzija. Kod slučajeva primjene više doza, doze su primljene na svakih 8 ili 12 sati u razmaku od najmanje 48 sati.

Nakon primjene pojedinačne intravenske doze, prosječna ukupna eliminacija bila je 3,3 ml/min/kg, a prosječni volumen distribucije 0,3 l/kg. Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosilo je 1,7 sati. Udio cefepima koji se u nepromijenjenom obliku izlučio mokraćom iznosio je 60,4 % od primijenjene doze, a bubrežni klirens je bio glavni put eliminacije, sa prosječnom vrijednošću od 2,0 ml/min/kg.

Srednje koncentracije cefepima u plazmi nakon prve doze bile iste kao one u stanju dinamičke ravnoteže, a nakon primjene više doza primjećena je mala akumulacija lijeka. Vrijednosti drugih farmakokinetičkih parametara u djece i dojenčadi, određivane nakon prve doze i u stanju dinamičke ravnoteže, se nisu razlikovale, bez obzira na interval doziranja (svakih 12 sati ili svakih 8 sati). Takođe, nije bilo razlike u farmakokinetičkim vrijednostima između pacijenata različitih uzrasta kao ni između muških i ženskih pacijenata.

Nakon intramuskularne injekcije u stanju dinamičke ravnoteže, prosječna maksimalna plazma koncentracija cefepima nakon 0,75 sati iznosila je 68 mikrograma/ml. Prosječna minimalna koncentracija nakon intramuskularne injekcije iznosila je 6,0 mikrograma/ml tokom 8 sati u stanju dinamičke ravnoteže. Bioraspoloživost nakon intramuskularne injekcije iznosila je oko 82 %.

Koncentracije cefepima u cerebrospinalnoj tečnosti u poređenju sa onima u plazmi su navedene u sljedećoj tabeli:

Srednja koncentracija cefepima u plazmi (PL), koncentracija u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF), kao i CSF/PL odnos cefepima kod dojenčadi i djece:

| Vrijeme (sati) | N | Plazma koncentracija (µg /ml) | CSF koncentracija (mikrogrami/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 su bili uzrasta između 3,1 mjesec i 12,0 godina, sa prosječnim uzrastom 2,6 godina (standardna devijacija 3,0 godina). Pacijenti sa sumnjom na CNS infekciju liječeni su dozama od 50 mg cefepima/kg tjelesne mase u vidu i.v. infuzije tokom 5-20 minuta, u intervalu doziranja od 8 sati. Individualni uzorci plazme i cerebrospinalne tečnosti su prikupljeni 2 ili 3 dana terapije cefepimom u tačno određeno vrijeme po isteku infuzije.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Dugoročna ispitivanja kancerogenog potencijala na životinjama nisu sprovedena. *In vitro* i *in vivo* testovi genotoksičnosti su pokazali da cefepim nije genotoksičan. Nije primjećen uticaj na fertilitet kod pacova.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-arginin, sterilni.

### 6.2. Inkompatibilnost

Postoji fizička i hemijska inkompatibilnost cefepima sa metronidazolom, vankomicinom, gentamicinom, tobramicinom, netilmicinom i aminofilinom. Ukoliko je indikovana istovremena intravenska primjena, ovi lijekovi se ne smiju miješati sa cefepimom i ne smiju se davati putem istih intravenskih linija (moraju se posebno davati).

### 6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

Poslije rastvaranja, hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora je dokazana tokom 24 sata na sobnoj temperaturi ili u frižideru (na temperaturi 2 - 8°C), 7 dana.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvoreni proizvod treba da se upotrijebi odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme skladištenja i uslovi čuvanja prije upotrebe su odgovornost korisnika/administradora i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata u frižideru (na temperaturi 2 - 8°C), osim ako rastvaranje nije izvedeno u kontrolisanim i potvrđeno aseptičnim uslovima.

### 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u kutiji u cilju zaštite od svjetlosti.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

*CEFEPIM 1.000 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:*

Staklena bočica (staklo tip I) od 15 ml, sa sivim bromo butil gumenim zatvaračem i obojenom flip-off kapicom.

Pakovanje: Kutija sa jednom bočicom praška za rastvor za injekciju, infuziju, 1 x 1.000 mg

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

## 7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

**Proizvođač gotovog lijeka**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-2319/22 od 21.03.2023.

**9.DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

21.03.2023.