

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cefepime AptaPharma 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Cefepime AptaPharma 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cefepime AptaPharma 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,0 g cefepimu jako 1,19 mg monohydrátu cefepim-dihydrochloridu

Cefepime AptaPharma 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,0 g cefepimu jako 2,38 mg monohydrátu cefepim-dihydrochloridu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý krystalický prášek.

Po rekonstituci má roztok pH mezi 4,2 a 5,2 a osmolalitu mezi 383 a 389 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cefepime AptaPharma je indikován k léčbě infekcí uvedených níže, které jsou způsobeny patogeny citlivými na cefepim (viz body 4.4 a 5.1).

*Dospělí a dospívající starší 12 let a s tělesnou hmotností >40 kg:*

Léčba pacientů trpících bakteriemií v kombinaci nebo potenciálně v kombinaci s jednou z níže uvedených infekcí:

- komunitní infekce dolních cest dýchacích a těžká pneumonie,
- komplikovaná a nekomplikovaná infekce močových cest,
- febrilní epizody u pacientů s neutropenií. Při empirické léčbě pacientů s febrilní neutropenií: Monoterapie cefepimem je indikována k empirické léčbě pacientů s febrilní neutropenií. U pacientů s vysokým rizikem závažné infekce (např. pacienti, kteří nedávno podstoupili transplantaci kostní dřeně, pacienti s hypotenzí, hematologickými malignitami nebo závažnou nebo prodlouženou neutropenií) nemusí být monoterapie antibiotiky vhodná. Neexistují dostatečné údaje, které by podpořily účinnost monoterapie cefepimem u těchto pacientů (viz bod 5.1).
- infekce žlučových cest.

Děti ve věku od 2 měsíců do 12 let s tělesnou hmotností ≤ 40 kg:

- febrilní epizody během neutropenie, kdy je předpokládána doba trvání neutropenie krátká. Klinické údaje dostupné pro kojence a děti neumožňují doporučit použití cefepimu v monoterapii.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se vhodného používání antibiotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin:

Obvyklá doporučená dávkování pro monoterapii nebo při současném podávání s jinými léky jsou následující:

Typ infekce	Jednotková dávka, způsob podání	Frekvence podání
<b>Komunitní infekce dýchacích cest Nekomplikovaná pyelonefritida</b>	1 g i.v. nebo i.m.	2x denně
<b>Závažné infekce: septikemie/bakteriemie, pneumonie, komplikované infekce močových cest, infekce žlučových cest</b>	2 g i.v.	2x denně
<b>Febrilní epizody u pacientů s neutropenií*</b>	2 g i.v.	2-3x denně
<b>Závažné infekce vyvolané bakterií <i>Pseudomonas</i></b>	2 g i.v.	3x denně

\* Dávkování 2 g třikrát denně bylo podáváno pouze jako monoterapie.

Délka léčby je obvykle 7 až 10 dní, i když závažnější infekce mohou vyžadovat delší léčbu. K léčbě febrilních epizod u pacientů s neutropenií nemá být obvyklá délka léčby kratší než 7 dní nebo dokud neutropenie nevymizí.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Cefepim je vylučován ledvinami výhradně glomerulární filtrací. V důsledku toho musí být u pacientů se sníženou funkcí ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min) upraveno dávkování, aby se kompenzovala nižší rychlost renální eliminace. Pro stanovení udržovací dávky je nutné odhadnout glomerulární filtraci.

Protokoly týkající se dávkování u osob se sníženou funkcí ledvin jsou popsány v tabulce níže:

Normální dávkování	Clearance kreatinu (ml/min)			Hemodialýza
	50 – 30	29 – 11	≤ 10	
<b>1 g, dvakrát denně</b>	1 g, jednou denně	500 mg, jednou denně	250 mg, jednou denně	nasycovací dávka: 1 g následovaný 500 mg jednou denně*
<b>2 g, dvakrát denně</b>	2 g, jednou denně	1g, jednou denně	500 mg, jednou denně	nasycovací dávka: 1 g následovaný 500 mg jednou denně*
<b>2 g, třikrát denně</b>	1 g, třikrát denně	1 g, dvakrát denně	1 g, jednou denně	nasycovací dávka: 1 g následovaný 500 mg jednou denně*
<b>50 mg/kg, třikrát denně</b>	25 mg/kg třikrát denně	25 mg/kg dvakrát denně	25 mg/kg jednou denně	

\* Ve dnech dialýzy musí být přípravek podán po ukončení dialýzy

Pokud jsou dostupné pouze hladiny kreatininu v séru, lze k odhadu clearance kreatininu použít Cockcroft-Gaultovu rovnici. Sérová hladina kreatininu má odrážet vyvážený stav renálních funkcí:

$$\text{u mužů: CrCl} = \frac{\text{tělesná hmotnost (v kg)} \times (140 - \text{věk [v letech]})}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (v mg/dl)}}$$

u žen: CrCl = 0,85 x hodnota u mužů

Farmakokinetické charakteristiky cefepimu u pacientů na hemodialýze ukazují, že je nutné snížit dávkování. Tito pacienti musí první den dostat nasycovací dávku 1 g, následovanou 500 mg v následujících dnech. Přibližně 68 % z celkového množství cefepimu přítomného v těle se vyloučí po 3 hodinách dialýzy. Ve dnech dialýzy musí být cefepim podán po ukončení dialýzy. Pokud je to možné, cefepim má být podáván každý den ve stejnou dobu.

U pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze může být cefepim podáván v doporučených dávkách pro pacienty s normální funkcí ledvin, ale každých 48 hodin.

### Pediatrická populace

*Dospívající starší 12 let s tělesnou hmotností > 40 kg*

Obvyklé doporučené dávky pro monoterapii nebo při současném podávání s jinými léky jsou stejné jako u dospělé populace. Délka léčby je stejná, jako je doporučeno u dospělé populace.

*Děti ve věku od 2 měsíců do 12 let ≤ 40 kg:*

50 mg/kg i.v., 3krát denně. Klinické údaje dostupné pro kojence a děti neumožňují doporučit použití cefepimu v monoterapii.

Délka léčby je stejná jako u dospělé populace a obvykle trvá 7 až 10 dní, i když závažnější infekce mohou vyžadovat delší léčbu. Při léčbě febrilních epizod u pacientů s neutropenií nemá být obvyklá délka léčby kratší než 7 dní nebo dokud neutropenie nevymizí.

### Způsob podání

Přípravek Cefepime Aptapharma 1 g lze podávat intravenózně (i.v.) pomalou i.v. injekcí trvající 3 až 5 minut, infuzí trvající 30 minut nebo hlubokou intramuskulární injekcí (i.m.)

Přípravek Cefepime AptaPharma 2 g lze podávat intravenózně (i.v.) pomalou i.v. injekcí trvající 3 až 5 minut nebo infuzí trvající 30 minut

(viz bod 6.6).

Rekonstituovaný roztok přípravku Cefepime AptaPharma je čirý a prakticky bez viditelných částic.

## **4.3 Kontraindikace**

Cefepim je kontraindikován u pacientů, kteří dříve prodělali:

- hypersenzitivní reakci na cefepim nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- hypersenzitivní reakci na jiné cefalosporiny (viz bod 4.4) nebo beta-laktamová antibiotika (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

*Encefalopatie*

Beta-laktamová antibiotika jsou spojena s rizikem encefalopatie (zmatenost, poruchy vědomí, epilepsie nebo abnormální pohyby), zejména v případě předávkování a/nebo poruchy funkce ledvin, zejména u starších pacientů.

#### *Hypersenzitivní reakce*

Výskyt jakýchkoli příznaků alergie vyžaduje ukončení léčby.

Stejně jako u všech beta-laktamových antibakteriálních látek byly hlášeny závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce.

Před zahájením léčby cefepimem je třeba pečlivě zjistit, zda u pacienta nedošlo k hypersenzitivním reakcím na cefepim, beta-laktamy nebo jiné léčivé přípravky.

Četnost zkřížených reakcí mezi penicilinem a cefalosporiny je 5 – 10 %. Cefalosporiny mají být používány s mimořádnou opatrností u pacientů citlivých na penicilin. Při podání první dávky je nutný přísný lékařský dohled.

Použití cefalosporinů je kontraindikováno u subjektů s anamnézou okamžité alergie na cefalosporiny. V případě jakýchkoliv pochybností musí být lékař přítomen při podání první dávky za účelem léčby potenciální anafylaktické reakce.

Přípravek Cefepime ApthaPharma má být pacientům s astmatem nebo alergickou diatézou v anamnéze podáván s opatrností.

U závažných hypersenzitivních reakcí může být nutné podání epinefrinu nebo zahájení jiných odpovídajících léčebných opatření.

#### *Průjem spojený s infekcí bakterií *Clostridioides difficile**

Průjem spojený s infekcí bakterií *Clostridioides difficile* byl hlášen při použití téměř všech antibiotik, včetně cefepimu. Tento průjem může být stejně závažný jako pseudomembranózní kolitida, která může být život ohrožující. Je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů s průjmem během nebo po podávání antibiotik, protože byly pozorovány případy až 2 měsíce po ukončení léčby.

Tato příhoda, která je u cefalosporinů vzácná, vyžaduje okamžité ukončení léčby a nasazení odpovídající specifické antibiotické terapie. V tomto případě je třeba se vyhnout podávání přípravků podporujících fekální stázu.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší nebo rovna 50 ml/min) nebo jinými stavy, které mohou mít vliv na funkci ledvin, musí být dávkování cefepimu upraveno (viz bod 4.2), aby se kompenzovalo snížení rychlosti eliminace cefepimu a za účelem prevence klinických reakcí způsobených vysokými koncentracemi antibiotik v plazmě.

Dávkování musí být upraveno podle stupně poruchy funkce ledvin, závažnosti infekce a citlivosti patogenů (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Superinfekce*

Stejně jako u jiných antibiotik může podávání cefepimu vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů. Pokud během léčby dojde k sekundární infekci, je třeba přijmout odpovídající opatření.

#### *Starší pacienti*

Z 6 400 dospělých pacientů zahrnutých do klinických studií bylo 35 % ve věku nad 65 let a 16 % ve věku nad 75 let. Byla studována distribuce cefepimu u starších pacientů (ve věku > 65 let). U jedinců s normální funkcí ledvin není nutná úprava dávky. Protože se však funkce ledvin s věkem snižuje, musí být dávkování upraveno podle stavu renálních funkcí pacienta (viz body 4.2 a 5.2).

Při současném podávání cefepimu s jinými potenciálně nefrotoxickými antibiotiky (zejména aminoglykosidy) nebo se silnými diuretiky se doporučuje monitorovat renální funkce.

#### *Interference s laboratorními rozbory*

U pacientů léčených cefepimem dvakrát denně byl popsán pozitivní Coombsův test bez známek hemolýzy.

Při testech založených na redukci mědi byly hlášeny falešně pozitivní výsledky glukózy v moči. Proto se doporučuje používat glukózové testy založené na enzymatických glukózo-oxidázových reakcích.

#### *Antibakteriální aktivita cefepimu*

Vzhledem k relativně omezenému spektru antibakteriální aktivity cefepimu, není cefepim vhodný k léčbě některých typů infekcí, pokud není patogen již zdokumentován a pokud není známo, že je citlivý, nebo existuje-li velmi vysoký předpoklad, že nejpravděpodobnější patogen(y) bude vhodný(budou vhodné) k léčbě cefepimem (viz bod 5.1).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Bakteriostatická antibiotika

Současná léčba bakteriostatickými antibiotiky může ovlivňovat působení beta-laktamových antibiotik.

#### Specifické problémy související s nerovnováhou INR (International Normalized Ratio).

U pacientů léčených antibiotiky byly hlášeny četné případy zvýšené aktivity perorálních antikoagulancií. Jako rizikové faktory se jeví infekční nebo zánětlivý kontext, stejně jako věk a celkový stav pacienta. Za těchto okolností je obtížné rozlišit mezi infekční patologií a její léčbou s ohledem na výskyt nerovnováhy INR. Častěji se však jedná o některé třídy antibiotik, zejména fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoxazol a některé cefalosporiny.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Na základě údajů získaných z testů na zvířatech neexistuje žádný důkaz, že by cefepim způsoboval malformace nebo měl fetotoxické účinky.

Vzhledem k absenci adekvátních kontrolovaných klinických studií u těhotných žen se doporučuje, aby byl cefepim podáván těhotným ženám pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné a pokud terapeutický přínos ospravedlňuje potenciální riziko.

#### Kojení

Cefepim se vylučuje do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích a požitá množství jsou mnohem nižší než terapeutické dávky.

Proto má být cefepim v období kojení podáván pouze po velmi pečlivém zvážení očekávaných přínosů a potenciálních rizik. Pokud se u kojeného dítěte objeví průjem, kandidóza nebo vyrážka, kojení (nebo podávání léku) má být přerušeno.

#### Fertilita

U potkanů nebyla pozorována žádná porucha fertility. Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích cefepimu na lidskou fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tento přípravek může mít významný vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje, zejména kvůli možnému výskytu encefalopatie (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Níže uvedená tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů (termíny MedDRA) a frekvence s použitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $> 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $> 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
---------------------------------	------------------	-------------------------

Infekce a infestace	Méně časté	orální kandidóza
	Vzácné	kandidóza
	Velmi vzácné	vaginální infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	anémie, eozinofilie
	Méně časté	trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
	Není známo	aplastická anémie*, hemolytická anémie*, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Vzácné	anafylaktická reakce, angioedém
	Velmi vzácné	anafylaktický šok
Psychiatrické poruchy	Není známo	halucinace**stav zmatenosti**,
Poruchy nervového systému	Vzácné	bolest hlavy, parestezie
	Velmi vzácné	křeče, dysgeuzie, závratě
	Není známo	encefalopatie**, záchvaty křečí**, porucha vědomí**, epilepsie**, myoklonus**, kóma**
Cévní poruchy	Méně časté	flebitida v místě aplikace i.v. injekce, tromboflebitida v místě i.v. injekce
	Velmi vzácné	hypotenze, vazodilatace
	Není známo	hemoragie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem
	Méně časté	nauzea, zvracení
	Vzácné	zácpa
	Velmi vzácné	pseudomembranózní kolitida, kolitida, bolest břicha, gastrointestinální porucha, vředy v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka
	Méně časté	erytém, urtikarie, pruritus
	Není známo	toxická epidermální nekrolýza*, Stevensův-Johnsonův syndrom*, erythema multiforme*
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	renální selhání
	Není známo	toxická nefropatie*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	genitální pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	reakce v místě aplikace infuze
	Méně časté	zánět v místě aplikace infuze, bolest a zánět v místě i.v. nebo i.m. injekce, pyrexie
	Vzácné	zimnice
Vyšetření	Velmi časté	pozitivní Coombsův test
	Časté	zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy, ALT, AST, bilirubinemie, prodloužený protrombinový čas, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas
	Méně časté	přechodné zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny kreatininu
	Velmi vzácné	snížení fosforemie
	Není známo	falešně pozitivní glykosurie*

\* Tyto nežádoucí účinky byly obecně připisovány jiným přípravkům stejné třídy

\*\* Beta-laktamová antibiotika jsou spojena s rizikem encefalopatie (zmatenost, porucha vědomí, epilepsie nebo abnormální pohyby), zejména v případě předávkování a/nebo poruchy funkce ledvin, zvláště u starších pacientů (viz bod 4.9). Příznaky neurotoxicity se zlepšují po přerušení léčby a/nebo po hemodialýze. Byly hlášeny určité případy úmrtí.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Beta-laktamová antibiotika jsou spojena s rizikem encefalopatie (zmatenost, poruchy vědomí, epilepsie nebo abnormální pohyby), zejména v případech předávkování a/nebo poruchy funkce ledvin. V případě závažného předávkování a zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin lze sérové hladiny cefepimu snížit hemodialýzou. Peritoneální dialýza je neúčinná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny IV. generace,  
ATC kód: J01DE01

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Pacienti s febrilní neutropenií:*

Bezpečnost a účinnost empirické léčby febrilní neutropenie monoterapií cefepimem byla hodnocena ve dvou multicentrických randomizovaných klinických studiích porovnávajících monoterapii cefepimem (v dávce 2 g i.v. každých 8 hodin) s monoterapií ceftazidimem (v dávce 2 g i.v. každých 8 hodin). Do studií bylo zahrnuto celkem 317 pacientů.

Tabulka 1: Charakteristiky zahrnuté populace pacientů

<b>Demografické údaje o pacientech, které lze vyhodnotit (pouze 1. epizoda)</b>		
	<b>Cefepim</b>	<b>Ceftazidim</b>
Celkem	164	153
Medián věku (roky)	56,0 (interval, 18 – 82)	55,0 (interval, 16 – 84)
Muž	86 (52 %)	85 (56 %)
Žena	78 (48 %)	68 (44 %)
Leukemie	65 (40 %)	52 (34 %)
Jiné hematologické malignity	43 (26 %)	36 (24 %)
Solidní tumory	54 (33 %)	56 (37 %)
Medián absolutního počtu neutrofilů (nadir) (buňky/ $\mu$ l)	20,0 (interval, 0 – 500)	20,0 (interval, 0 – 500)
Medián doby trvání neutropenie (dny)	6,0 (interval, 0 – 39)	6,0 (interval, 0 – 32)
Zavedený katetr	97 (59 %)	86 (56 %)
Profylaktická léčba antibiotiky	62 (38 %)	64 (42 %)
Transplantace kostní dřeně	9 (5 %)	7 (5 %)
SBP < 90 mmHg po inkluzi	7 (4 %)	2 (1 %)

SBP = Systolický krevní tlak

Tabulka 2: Pozorované míry klinické odpovědi. U všech hodnocených parametrů byl cefepim terapeuticky ekvivalentní ceftazidimu.

Odpovědi při empirické léčbě pacientů s febrilní neutropenií		
Hodnocené parametry	% odpovědi	
	Cefepim (n = 164)	Ceftazidim (n = 153)
Primární epizoda vymizela bez úpravy léčby, bez nové febrilní epizody nebo infekce a s následnou perorální antibiotickou terapií k dokončení léčby.	51	55
Primární epizoda odezněla bez úpravy léčby, bez nové febrilní epizody nebo infekce a bez perorální antibiotické terapie po léčbě.	34	39
Přežití, úpravy v léčbě.	93	97
Primární epizoda vymizela bez úpravy léčby, po ukončení léčby následovala perorální antibiotická terapie.	62	67
Primární epizoda odezněla bez úpravy léčby a bez perorální antibiotické terapie po léčbě.	46	51

Neexistují dostatečné údaje, které by podpořily účinnost monoterapie cefepimem u pacientů s vysokým rizikem rozvoje závažných infekcí (včetně pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci kostní dřeně, pacientů s hypotenzí, hematologickými malignitami nebo závažnou nebo prolongovanou neutropenií). Pro pacienty se septickým šokem nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy (FK/FD)

Účinnost do značné míry závisí na době, po kterou hladina léčiva překračuje minimální inhibiční koncentraci (MIC) dotčeného patogenu.

#### Mechanismus rezistence

Cefepim má nízkou afinitu k chromozomálně kódovaným beta-laktamázám a je vysoce rezistentní k hydrolyze většinou beta-laktamáz.

Bakteriální rezistence na cefepim může být důsledkem jednoho nebo několika z následujících mechanismů:

- snížená afinita proteinů vázajících penicilin pro cefepim,
- produkce beta-laktamáz, které jsou schopny hydrolyzovat efektivně cefepim (např. několik beta-laktamáz s rozšířeným spektrem a chromozomálně zprostředkovaných beta-laktamáz),
- impermeabilita vnější membrány, která omezuje přístup cefepimu k proteinům vázajícím penicilin u gramnegativních organismů,
- efluxní pumpy pro léčivé látky.

Existuje částečná nebo kompletní zkřížená rezistence mezi cefepimem a dalšími cefalosporiny a peniciliny.

Testování cefepimu se provádí pomocí standardních dilučních sérií. Následující minimální inhibiční koncentrace byly stanoveny pro citlivé a rezistentní kmeny:

Hraniční hodnoty EUCAST (Evropský výbor pro stanovení antimikrobiální citlivosti) (verze 12.0, 2022-01-01) jsou

Patogeny	Citlivý (mg/l)	Rezistentní (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	poznámka <sup>1</sup>	poznámka <sup>1</sup>
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	poznámka <sup>2</sup>	poznámka <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	> 2
Skupina viridujících streptokoků	≤ 0,5	> 0,5



<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 4
FK/FD hraniční hodnoty (druhově nespecifické) <sup>5</sup>	< 4	> 8
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 1	> 4

<sup>1</sup> Citlivost stafylokoků na cefalosporiny používané k léčbě stafylokokových infekcí je odvozena od citlivosti na cefoxitin.

<sup>2</sup> Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G na cefalosporiny se odvozuje z citlivosti na benzylpenicilin.

### Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit v závislosti na regionu a čase a jsou nutné lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je nutné vyhledat radu odborníka, pokud je lokální prevalence rezistence známa a použití léku minimálně u některých typů infekcí je sporné.

<b>Běžně citlivé druhy</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (včetně kmenů rezistentních na penicilin) <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>o</sup>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>

<b>Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<b>Přirozeně rezistentní druhy</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<b>Anaerobní mikroorganismy</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<b>Jiné mikroorganismy</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

<sup>o</sup> V době publikování této tabulky nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. Citlivost se uvádí v primární literatuře, ve standardní práci a v terapeutických doporučeních.

<sup>+</sup> Výskyt rezistence dosahuje více než 50 % v minimálně jednom regionu.

<sup>%</sup> Kmeny produkující beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL) jsou vždy rezistentní.

<sup>3</sup> U pacientů léčených ambulantně je výskyt rezistence <10%.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti cefepimu jsou lineární v rámci rozmezí dávkování od 250 mg do 2 g i.v. a 500 mg do 2 g i.m. V průběhu léčby se nemění.

### Absorpce

Po i.m. podání je cefepim rychle a úplně absorbován.

### Distribuce

Průměrné plazmatické koncentrace cefepimu u dospělých mužů po jednorázové 30minutové i.v. infuzi s dávkou 250 mg, 500 mg, 1 g a 2 g a po jednorázové i.m. injekci v dávce 500 mg, 1 g a 2 g jsou shrnuty v následující tabulce:

#### **Průměrné plazmatické koncentrace cefepimu (µg/ml)**

<b>Dávka cefepimu</b>	<b>0,5 h</b>	<b>1,0 h</b>	<b>2,0 h</b>	<b>4,0 h</b>	<b>8,0 h</b>	<b>12,0 h</b>
250 mg i.v.	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg i.v.	38,2	21,6	11,6	5	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
500 mg i.m.	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Koncentrace cefepimu v tkáních a tělesných tekutinách jsou popsány v následující tabulce:

## Průměrné koncentrace cefepimu v tkáních a tělesných tekutinách

Tkáně nebo tekutiny	Dávkování/cesta podání	Odběr vzorků: průměrný časový interval (h)	Průměrná koncentrace Tkáně (µg/g) Tělesné tekutiny (µg/ml)	Průměrná plazmatická koncentrace (µg/ml)
Moč	500 mg i.v.	0 – 4*	292	4,9**
	1 g i.v.	0 – 4*	926	10,5**
	2 g i.v.	0 – 4*	3,120	20,1**
Žluč	2 g i.v.	9	11,2	9,2
Peritoneální tekutina	2 g i.v.	4,4	18,3	24,8
Intersticiální tekutina	2 g i.v.	1,5	81,4	72,5
Bronchiální hlen	2 g i.v.	4,8	24,1	40,4
Slepé střevo	2 g i.v.	5,7	5,2	17,8
Žlučník	2 g i.v.	9,6	8,1	8,5

\* Moč odebraná v intervalu 0 – 4 hodiny po podání.

\*\* Plazma odebraná 4 hodiny po podání.

Tkáňová distribuce cefepimu se nemění v závislosti na podané dávce v rozmezí 250 mg – 2 g. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu je 18 l. Průměrný poločas eliminace cefepimu je 2 hodiny. Akumulace u subjektů dostávajících dávky 2 g i.v. každých 8 hodin po dobu 9 dnů nebyla pozorována. Vazba cefepimu na plazmatické proteiny je nižší než 19 % a je nezávislá na koncentraci cefepimu v séru. Poločas eliminace je prodloužen při poruše funkce ledvin.

### Biotransformace

Cefepim není metabolizován ve velkém rozsahu. Přeměňuje se na N-methylpyrrolidin-oxid, který se vylučuje močí, což odpovídá 7 % podané dávky.

### Eliminace

Průměrná celotělová clearance je 120 ml/min. Průměrná renální clearance cefepimu je 110 ml/min. To ukazuje, že cefepim téměř výlučně eliminován močí, zejména glomerulární filtrací. Asi 85 % dávky je vylučováno močí ve formě nezměněného cefepimu. Po intravenózním podání 500 mg cefepimu nebyl cefepim již detekovatelný po 12 hodinách v plazmě a po 16 hodinách v moči. Průměrná koncentrace moči během intervalu 12–16 hodin po injekci je 17,8 µg/ml. Po podání 1 nebo 2 g i.v. jsou průměrné koncentrace v moči 26,5 a 28,8 µg/ml v intervalu 12 – 24 hodin. Cefepim není detekovatelný v plazmě po 24 hodinách.

### *Starší pacienti*

Distribuce cefepimu byla hodnocena u starších pacientů (> 65 let). U jedinců s normální funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 50 ml/min) by mělo být dávkování upraveno tak, aby se kompenzovala nižší rychlost vylučování ledvinami (viz body 4.2 a 4.4). Byly hlášeny případy reverzibilní encefalopatie, z nichž většina se vyskytla u lidí s poruchou funkce ledvin, kteří dostávali dávky vyšší než doporučené, zejména u starších pacientů (viz body 4.8 a 4.9).

### *Děti ve věku od 2 měsíců do 12 let*

Kinetika cefepimu se u dětí ve věku od 2 měsíců do 12 let nemění.

### *Porucha funkce jater*

Při jednorázovém podání dávky 1 g je farmakokinetika cefepimu u pacientů s cystickou fibrózou a jaterní dysfunkcí nezměněná. Proto není nutná žádná úprava dávky.

### *Porucha funkce ledvin*

Studie u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin ukázaly významné prodloužení poločasu eliminace. Existuje lineární vztah mezi individuální celkovou clearance a clearance kreatininu u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Průměrný poločas eliminace u dialyzovaných pacientů je (hemodialýza nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýza) je 13-17 hodin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech hodnotící karcinogenní potenciál. V textech genotoxicity *in vivo* a *in vitro* neprokázalo, že by byl cefepim genotoxický. U potkanů nebylo pozorováno snížení fertility.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Arginin (k úpravě pH)

Cefepime AptaPharma je sterilní směs monohydrátu cefepim-dihydrochloridu a argininu. Arginin v koncentraci přibližně 721 mg/g cefepimu se přidává k udržení pH rekonstituovaného roztoku mezi 4,0 a 6,0.

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Cefepime AptaPharma se nesmí mísit s jinými léky ve stejné injekční stříkačce nebo infuzní lahvičce.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená lahvička:

2 roky

Po rekonstituci:

Pro intravenózní injekci, intramuskulární injekci nebo infuzi (přidané do kompatibilní infuzní tekutiny).

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 7 dnů při uchovávání při teplotě 2 °C – 8 °C (v chladničce) nebo po dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### *Cefepime AptaPharma 1 g*

20ml injekční lahvičky z čirého skla třídy I uzavřené šedou 20 mm brombutylovou pryžovou zátkou a utěsněné lososově zbarveným hliníkovým/ odtrhovacím uzávěrem.

### *Cefepime AptaPharma 2 g*

20ml injekční lahvičky z čirého skla třídy I uzavřené šedou 20 mm brombutylovou pryžovou zátkou a utěsněné hnědým hliníkovým/ odtrhovacím uzávěrem.

Velikosti balení: 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

### Intravenózní podání:

Cefepim lze rozpustit ve vodě pro injekci nebo v jakémkoli jiném kompatibilním rozpouštědle pro injekční přípravek (viz odstavec o kompatibilitě níže).

### **Rekonstituovaný objem před podáním**

Injekční lahvička	Objem přidaného rozpouštědla (ml)	Přibližný výsledný objem (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Rekonstituované roztoky pro intravenózní podání mohou být podávány přímo pomalou i.v. injekcí (3 až 5 minut) injekční stříkačkou nebo infuzní linkou nebo mohou být přidány do kompatibilní infuzní tekutiny, která má být podávána jako infuze po dobu 30 minut.

### Intramuskulární podání:

Rekonstituujte 1 g cefepimu vodou pro injekci nebo roztokem lidokain-hydrochloridu o koncentraci 5 mg/ml (0,5 %) nebo 10 mg/ml (1 %).

### **Rekonstituovaný objem před podáním**

Injekční lahvička	Objem přidaného rozpouštědla (ml)	Přibližný výsledný objem (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g i.m.	3,0	4,4	230

### Kompatibilita

Cefepim je kompatibilní s následujícími rozpouštědly a roztoky: roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) (s nebo bez roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %)), roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %) nebo 100 mg/ml (10 %) a Ringerův roztok laktátu. Cefepim lze podávat současně s jinými antibiotiky. Použití stejné injekční stříkačky, stejné infuze nebo stejného místa vpichu je však **zakázáno**.

### Vizuální kontrola

Po rekonstituci je roztok čirý a bez viditelných částic.

Léky pro parenterální použití musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, aby se zajistila nepřítomnost částic. Pokud jsou detekovány částice, lék se nesmí použít. Stejně jako u jiných cefalosporinů může rekonstituovaný roztok získat žlutavě jantarovou barvu, která neznámá ztrátu účinnosti.

Rekonstituovaný přípravek je pouze pro jednorázové použití.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva Ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Cefepime AptaPharma 1 g: 15/504/21-C  
Cefepime AptaPharma 2 g: 15/505/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 5. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 5. 2023