

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alphacef, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 1 g tsefepiimi (tsefepiimdivesinikkloriidmonohüdraadina).  
INN. *Cefepimum*

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber  
Valge kuni kahvatukollase värvusega pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tsefepiimile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonide ravi:

Täiskasvanud ja noorukid:

- pneumoonia;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid;
- naha- ja pehmete kudede infektsioonid;
- palavikuga neutropeenia empiiriline ravi: palavikuga neutropeenia korral on tsefepiim näidustatud monoterapiana. Raske infektsiooni riskiga patsientidel (nt hiljutise luuüdi siirdamise järgselt, hüpotensiooni, hematoloogilise haiguse, raske või püsiva neutropeenia korral) ei ole antimikroobne monoterapia sobiv; tsefepiimi monoterapia efektiivsus nendel patsientidel ei ole tõestatud.
- kõhuõõne rasked/tüsistunud infektsioonid, sealhulgas peritoniit ja sapipõie infektsioon.

Lapsed (2-kuused kuni 12-aastased):

- raske pneumoonia,
- kuseteede tüsistunud infektsioonid;
- naha- ja pehmete kudede infektsioonid;
- palavikuga neutropeenia empiiriline ravi: palavikuga neutropeenia korral on tsefepiim näidustatud monoterapiana. Raske infektsiooni riskiga patsientidel (nt hiljutise luuüdi siirdamise järgselt, hüpotensiooni, hematoloogilise haiguse, raske või püsiva neutropeenia korral) ei ole antimikroobne monoterapia sobilik; tsefepiimi monoterapia efektiivsus nendel patsientidel ei ole tõestatud.
- bakteriaalne meningiit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga üle 40 kg.

Soovitavad annused normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga üle 40 kg on toodud järgnevas tabelis 1:

**Tabel 1. Soovitatud annustamisskeem normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele ja noorukitele (alates 12 aasta vanusest)**

Infektsiooni raskus	Annus ja manustamistee	Sagedus
Kerge kuni mõõduka raskusega kuseteede infektsioon	500 mg...1 g i.v või i.m	iga 12 tunni järel
Kerge kuni mõõduka raskusega infektsioon (välja arvatud kuseteede infektsioon)	1 g i.v. või i.m	iga 12 tunni järel
Raske infektsioon	2 g i.v	iga 12 tunni järel
Väga raske või eluohtlik infektsioon (sh teadmata päritoluga palavik neutropeeniaga haigel)	2 g i.v	iga 8 tunni järel

\*Ravi kestus on tavaliselt 7...10 päeva, raske infektsiooni korral ka kauem. Palavikuga neutropeenia empiirilise ravi kestus on tavaliselt 7 päeva või kuni neutropeenia lahenemiseni.

### Neerufunktsiooni häirega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb tsefepiimi annus kohandada vastavalt eliminatsiooni kiirusele. Tsefepiimi algannus kerge kuni mõõduka neerupuudulikkuse korral on sama, mis normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Tsefepiimi soovitatavad säilitusannused neerupuudulikkusega täiskasvanutele on toodud tabelis 2.

**Tabel 2. Säilitusannuste manustamisskeem neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidele**

Kreatiini kliirens (ml/min)	Soovitatud säilitusannus			
	Eriti raske/eluohtlik infektsioon	Raske infektsioon	Kerge kuni mõõdukas infektsioon, v.a kuseteede infektsioon	Kerge kuni mõõdukas kuseteede infektsioon
	Tavaline annus, kohandamine ei ole vajalik			
Üle 50	2 g iga 8 tunni järel	2 g iga 12 tunni järel	1 g iga 12 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel
30...50	2 g iga 12 tunni järel	2 g iga 24 tunni järel	1 g iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel
11...29	2 g iga 24 tunni järel	1 g iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel
≤10	1 g iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	250 mg iga 24 tunni järel	250 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüs*	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel

\*Nende patsientide puhul on annuse vähendamine farmakokineetiliselt põhjendatud.

Hemodialüüsi saavatele patsientidele peab manustama tsefepiimi järgnevalt: esimesel ravipäeval 1 g algannusena ja järgnevatel päevadel 500 mg päevas. Dialüüsi päevadel tuleb tsefepiimi manustada dialüüsi järgselt. Kui võimalik, tuleb tsefepiimi manustada iga päev samal kellaajal.

Kui on võimalik määrata ainult kreatiniinisaldust seerumis, võib kreatiini kliirensit hinnata Cockcrofti ja Gaulti valemiga.  
Seerumi kreatiini sisaldus näitab neerufunktsiooni seisundit:

*Ameerika võrrand*

*Mehed*

$$\text{Kreatiini kliirens (ml/min)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times (140 - \text{vanus aastates})}{72 \times \text{seerumi kreatiin (mg/dl)}}$$

*Euroopa võrrand*

*Mehed*

$$\text{Kreatiini kliirens (ml/min)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times (140 - \text{vanus aastates})}{1,23/72 \times \text{seerumi kreatiin (mg/dl)}}$$

*Naised:* 0,85 x meestel saadud väärtus

### **Dialüüsi saavad patsiendid**

Ligikaudu 68% hemodialüüsi algul organismis leiduvast tsefepiimist eemaldatakse 3 tundi kestva hemodialüüsi käigus.

Pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatele patsientidele võib Alphacef<sup>®</sup>i manustada samades annustes, mida soovitatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidele, nt 500 mg, 1 g või 2 g olenevalt infektsiooni raskusest, kuid annustamisintervall peab olema 48 tundi.

### **Maksafunktsiooni häirega patsiendid**

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Lapsed*

Tavalised soovitatavad annused:

### **Pneumoonia, kuseteede infektsioonid, naha ja pehmete kudede infektsioonid:**

Lapsed alates 2 kuu vanusest kuni 40 kg kehakaaluga : 50 mg/kg iga 12 tunni järel 10 päeva vältel.

Raskema infektsiooni korral on annustamisintervall 8 tundi.

### **Bakterieemia, bakteriaalne meningiit, teadmata päritoluga palaviku empiiriline ravi neutropeeniaga haigel:**

Lapsed alates 2 kuu vanusest, kuni 40 kg kehakaaluga : 50 mg/kg iga 8 tunni järel 7...10 päeva vältel.

Tsefepiimi kasutamise kogemus noorematel kui 2 kuu vanustel imikutel on piiratud. Toetudes kogemusele annusega 50 mg/kg ning farmakokineetilistele andmetele lastel alates 2 kuu vanusest, võib soovitada 1...2 kuu vanuste imikute annuseks 30 mg/kg kohta iga 8 kuni 12 tunni järel.

Annus imikutel alates 2 kuu vanusest on 50 mg/kg ning samuti ka 1...2 kuu vanuste imikute annus 30 mg/kg kohta on võrreldavad täiskasvanu 2 g annusega. Imikutele tuleb manustada Alphacef<sup>®</sup>i ettevaatusega.

Lastele kehakaaluga üle 40 kg kehtivad täiskasvanute annused.

Laste annused ei tohi ületada täiskasvanute maksimaalset lubatud annust (2 g iga 8 tunni järel).

Kogemused lihasesisese manustamisega lastel on piiratud.

### **Neerufunktsiooni häirega alla 12 aastased lapsed kehakaaluga ≤ 40 kg**

Kuna lastel eritub tsefepiim peamiselt uriiniga, tuleb neerupuudulikkusega laste puhul kaaluda tsefepiimi annuse kohandamist. Annustamisintervalle tulebks suurendada ja/või annuseid vähendada vastavalt tabelis 3 ja 4 toodule.

### **Tabel 3. Soovituslik annustamisskeem lastele alates 2-kuu vanusest kuni kehakaaluni 40 kg (ligikaudu 12-aastased neerukahjustusega patsiendid)**

	Tsefepiimi üksikannus (mg/kg kehakaalu kohta) ja annustamisintervall	
Kreatiniini kliirens (ml/min)	Rasked infektsioonid: - pneumoonia - kuseteede tüsistunud infektsioonid	Väga rasked infektsioonid: - sepsis - palavikuga neutropeenia empiiriline ravi
> 50	50 mg/kg iga 12 tunni järel (annuse kohandamine ei ole vajalik)	50 mg/kg iga 8 tunni järel (annuse kohandamine ei ole vajalik)
30...50	50 mg/kg iga 24 tunni järel	50 mg/kg iga 12 tunni järel
11...29	25 mg/kg iga 24 tunni järel	50 mg/kg iga 24 tunni järel
≤10	12,5 mg/kg iga 24 tunni järel	25 mg/kg iga 24 tunni järel

**Tabel 4. Soovituslik annustamisskeem 1...2-kuustele neerukahjustusega imikutele**

	Tsefepiimi üksikannus (mg/kg kehakaalu kohta) ja annustamisintervall	
Kreatiniini kliirens (ml/min)	Rasked infektsioonid: - pneumoonia - kuseteede tüsistunud infektsioonid	Väga rasked infektsioonid: - sepsis - palavikuga neutropeenia empiiriline ravi
> 50	30 mg/kg iga 12 tunni järel (annuse kohandamine ei ole vajalik)	30 mg/kg iga 8 tunni järel (annuse kohandamine ei ole vajalik)
30...50	30 mg/kg iga 24 tunni järel	30 mg/kg iga 12 tunni järel
11...29	15 mg/kg iga 24 tunni järel	30 mg/kg iga 24 tunni järel
≤10	7,5 mg/kg iga 24 tunni järel	15 mg/kg iga 24 tunni järel

Kui on võimalik määrata ainult kreatiniinisaldust seerumis võib kreatiniini kliirensit hinnata ühe järgmise valemiga:

$$\text{Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{pikkus (cm)}}{\text{S-kreatiniin (mg/dl)}}$$

Või

$$\text{Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{pikkus (cm)}}{\text{S-kreatiniin (mg/dl)}} - 3,6$$

### ***Eakad***

Kuna eakatel patsientidel on neerufunktsioon tõenäoliselt vähenenud, tuleb annust valida ettevaatlikult ja patsiendi neerufunktsiooni tuleb jälgida. Annuse muutmine on soovitatav, kui neerufunktsioon on vähenenud.

### **Manustamisviis**

Annus ja manustamisviis varieerub sõltuvalt infektsiooni tüübist ja raskusastmest, neerufunktsioonist ja patsiendi üldisest seisundist.

Alphacef<sup>®</sup> i võib manustada intravenoosselt või sügava intramuskulaarse süstena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Alphacef on vastunäidustatud patsientidele, kelle anamneesis on ülitundlikkus teiste tsefalosporiinide, penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

L-arginiini sisalduse tõttu on Alphacef vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb L-arginiini ülitundlikkus või atsidoos. Seetõttu on hüperkaleemia korral vajalik ettevaatus.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

Antibiootikumide manustamisel tuleb olla ettevaatlik iga patsiendi puhul, kellel on esinenud allergiat mis tahes vormis, eriti aga ravimite suhtes. Kui selline allergiline reaktsioon tekib Alphacef'i manustamise järel, tuleb ravi katkestada ja alustada sobivat ravi. Raske ülitundlikkusreaktsiooni korral võib olla vajalik manustada adrenaliini ja rakendada toetavat ravi.

Penitsilliiniallergia korral tuleb olla tähelepanelik võimalike ristallergia sümptomite tekkimise suhtes. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on anamneesis allergia (eriti mõne ravimi suhtes), bronhiaalastma, urtikaaria või heinapalavik.

##### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel, nt neerukahjustuse tõttu vähenenud uriinieritusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) või teiste seisundite korral, mis kahjustavad neerufunktsiooni, tuleb Alphacef'i annuseid kohandada, et kompenseerida vähenenud neerude eliminatsioonikiirust. Neerupuudulikkusega või teiste neerufunktsiooni kahjustavate seisunditega patsientidel võib tavapärasel annustamisel esineda antibiootikumide kontsentratsiooni pikaajaline liigne tõus seerumis, mistõttu sellistel patsientidel tuleb tsefepiimi säilitusannuseid vähendada. Edasiste annuste määramisel lähtutakse neerufunktsiooni häire astmest, infektsiooni raskusest ja haigustekitaja tundlikkusest (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Turuletulekujärgselt on registreeritud tõsiseid kõrvaltoimeid: pöörduv entsefalopaatia (teadvuse häire, sealhulgas segasus, hallutsinatsioon, stuupor ja kooma), müokloonus, krambihood (sealhulgas mittekonvulsivne *status epilepticus*), ja/või neerupuudulikkus (vt lõik 4.8). Enamustel juhtudel oli neerukahjustusega patsientidele manustatud tsefepiimi kohandamata annuseid. Üldjuhul neurotoksilisusenähud taandusid pärast tsefepiimiga ravi lõpetamist ja/või hemodialüüsi järgselt, kuigi on esinenud ka üksikuid surmajuhtumeid.

*Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisusest (CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ravimite, sealhulgas ka tsefepiimi kasutamisel; see võib varieeruda kergest kõhulahtisusest kuni fataalse koliidini. CDAD võimalusega tuleb arvestada kõikidel patsientidel juhul, kui pärast antibiootikumide kasutamist esineb kõhulahtisus. Oluline on patsiendi haiguste anamnees, kuna CDAD juhtudest on teatatud kuni kahe kuu jooksul pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist. CDAD diagnoosi kahtluse või kinnitamise korral tuleb otsekohe katkestada antibiootikumide kasutamine, isegi kui see ei ole otseselt seotud *C. difficile* vastase raviga.

Nagu kõigi antibiootikumide puhul, võib ka Alphacef'i kasutamisel tekkida mittetundlike mikroorganismide ülekasv. Superinfektsiooni tekkimisel ravi ajal tuleb rakendada vastavaid ravimeetmeid.

Nefrotoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid, tugevatoimelised diureetikumid) manustamisel samaaegselt Alphacef'iga tuleb hoolikalt kontrollida neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni jälgimine on vajalik.

##### *Eakad*

Kliinilistes uuringutes on tsefepiimiga ravitud üle 6400 täiskasvanu, nendest 35% on 65 aasta vanused või vanemad ning 16% 75 aasta vanused või vanemad. Kliinilistes uuringutes manustati eakatele patsientidele täiskasvanutele soovitatud tavalisi annuseid. Kliiniline efektiivsus ja ohutus olid võrreldavad mitteeakate täiskasvanute kliinilise efektiivsuse ja ohutusega, välja arvatud juhud, kui oli tegemist neerupuudulikkusega. Võrreldes nooremate patsientidega oli eliminatsiooni poolväärtusaeg mõeldukalt pikenenud ja neerukliirens aeglustunud. Annust on soovitatav kohandada juhul, kui neerufunktsioon on kahjustunud (vt lõik 4.2).

Teadaolevalt eritatakse tsefepiimi põhiliselt neerudega ja selle ravimi vastu tekkivate toksiliste reaktsioonide risk võib olla suurem kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Kuna eakatel patsientidel on vähenenud neerufunktsiooni esinemine tõenäolisem, tuleb olla ettevaatlik annuse

valikul ja neerufunktsiooni tuleb jälgida (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Tsefepiimi tavalise annuse kasutamisel neerupuudulikkusega eakatel patsientidel on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh pöörduv entsefalopaatia (teadvuse häired, sh segadus, hallutsinatsioonid, stuupor ja kooma), müokloonus, krambihood (sh mittekonvulsiivne *status epilepticus*) ja/või neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Uriini glükoosisalduse määramise mitteensümaatilised meetodid võivad anda valepositiivseid tulemusi.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Adekvatsed ja kontrolliga uuringud rasedatel naistel puuduvad. Raseduse ajal võib tsefepiimi kasutada ainult kindla näidustuse olemasolul ja kui ravist saadav kasu kaalub üles potentsiaalsed ohud.

##### Imetamine

Tsefepiim eritub väga väikestes kogustes rinnapiima. Seetõttu tohib tsefepiimi kasutada imetamise ajal ettevaatusega ja pärast hoolikat kasu ja riski kaalumist.

##### Fertiilsus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud hiirte, rottide ja küülikutega ei näidanud otsest ega kaudset ohtu loote arengule. Loomade reproduktsooniuuringud ei ole piisavad, et hinnata loote arengu, poegimise või postnataalse arengu toksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid tsefepiimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Võimalikud kõrvaltoimed (nt teadvuse häired, peapööritus, segasusseisund või hallutsinatsioonid) võivad vähendada auto juhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Tsefepiim on üldiselt hästi talutav. Kliinilistes uuringutes (N = 5598) olid kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks seedetrakti häired ja ülitundlikkusreaktsioonid. Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed, mis olid kindlalt, tõenäoliselt või võimalikult seotud tsefepiimi kasutamisega.

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organüsteemi klassile ja MedRA esinemissagedustele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 5. Ravimi kõrvaltoimed, millest teavitati kliiniliste uuringute ajal või turuletulekujärgselt (MedDRA terminoloogia)**

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	MedDRA termin
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Suuõõne kandidiaas, vaginaalne infektsioon
	Harv	Kandidiaas
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Positiivne Coombs'i test

	Sage	Protrombiini aja pikenemine, tromboplastiini aja osaline pikenemine, aneemia, eosinofilia
	Aeg-ajalt	trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia
	Teadmata	Aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktiline reaktsioon, angioödem
	Teadmata	Anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Valepositiivsed tulemused uriini glükoosisalduse määramisel
Psühhiaatrilised häired	Teadmata	Segasus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu
	Harv	Krambid, paresteesia, düsgeusia, pearinglus
	Teadmata	Kooma, stuupor, entsefalopaatia, teadvuse häire, müokloonus
Vaskulaarsed häired	Sage	Süstekoha flebiit
	Harv	Vasodilatatsioon
	Teadmata	Hemorraagia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Düspnoe
Seedetrakti häired	Sage	Diarröa
	Aeg-ajalt	Pseudomembranoosne koliit, koliit, iiveldus, oksendamine
	Harv	Kõhuvalu, kõhukinnisus
	Teadmata	Seedetrakti vaevused
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT), bilirubiini sisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Nahalööve
	Aeg-ajalt	Erüteem, urtikaaria, pruuritus

	Teadmata	Toksiline epidermise nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Veres urea ja kreatiniini sisalduse tõus
	Teadmata	Neerupuudulikkus, toksiline nefropaatia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Suguelundite sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Infusioonikoha reaktsioon, valu ja põletik süstekohas
	Aeg-ajalt	Palavik
	Harv	Värinad
Uuringud	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine

#### Lapsed

Tsefepiimi ohutusprofiil imikutel ja lastel on sarnane täiskasvanutega. Kliinilistes uuringutes oli kõige sagedasemaks ilmnenu kõrvaltoimeks lööve.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Tõsise üleannustamise korral, eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel, aitab tsefepiimi organismist eemaldada hemodialüüs; peritoneaaldialüüsist ei ole kasu. Juhuslik üleannustamine võib olla tingitud sellest, et neerufunktsiooni häirega patsientidele manustatakse suuri annuseid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Üleannuse sümptomiteks on entsefalopaatia (teadvuse häired, sh segasus, hallutsinatsioonid, stuupor ja kooma), müokloonus ja krambihood (vt lõik 4.8).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, neljanda põlvkonna tsefalosporiinid, ATC-kood: J01DE01.

Tsefepiim on neljanda põlvkonna laia toimespektriga tsefalosporiin antibiootikum intravenoosseks ja intramuskulaarseks manustamiseks.



Tsefepiim on bakteritsiidne ravim, mis pärsib bakteriraku seina sünteesi. Tsefepiim on laia toimespekteriga, toimdes nii grampositiivsetesse kui ka gramnegatiivsetesse bakteritesse, sealhulgas ka enamikesse tüvedesse, mis on resistentsed aminoglükosiididele ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele.

Tsefepiim on resistentne paljude beetalaktamaaside hüdroliüsiva toime suhtes, on madala afiinsusega kromosomaalselt kodeeritud beetalaktamaasidele ning penetreerub kiirelt gramnegatiivsete bakterite rakkudesse.

Uuringutes, kus kasutati *Escherichia coli* ja *Enterobacter cloacae*, seostus tsefepiim kõrgema afiinsusega penitsilliini siduva proteiiniga (PBP)-3, seejärel PBP-2, PBP-1a ja PBP-1b. PBP-2 seotus oli oluliselt kõrgema afiinsusega kui teistel parenteraalselt kasutatavatel tsefalosporiinidel. See võib selgitada tsefepiimi antibakteriaalse aktiivsuse suurenemist. Tsefepiimi mõõdukas afiinsus PBP-1a ja PBP-1b suhtes toetab arvatavasti samuti üldist bakteritsiidset aktiivsust.

Enamuses uuringutes on tsefepiim osutunud bakteritsiidseks paljude bakterite suhtes minimaalse bakteritsiidse kontsentratsiooni ja surmamiseks vajaliku aja analüüsi põhjal. Tsefepiimi MBC/MIC oli  $\leq 2$  rohkem kui 80% uuritud grampositiivse ja gramnegatiivse tüve suhtes. Sünergiat aminoglükosiididega on tõestatud *in vitro* peamiselt *Pseudomonas aeruginosa* tüvedega. Tsefepiim toimib enamuses järgmiste mikroorganismide tüvedesse:

#### **Grampositiivsed aeroobid:**

*Staphylococcus aureus* (sealhulgas beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

*Staphylococcus epidermidis* (sealhulgas beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

Teised stafülokokid, kaasa arvatud *S. hominis*, *S. saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes* (grupp A streptokokid)

*Streptococcus agalactiae* (grupp B streptokokid)

*Streptococcus pneumoniae* (sealhulgas penitsilliiniresistentsed tüved mille MIC penitsilliinile on 0,1 kuni 1 mikrogramm/ml)

Teised beetahemolüütilised streptokokid (grupid C, G, F), *S. bovis* (grupp D), *Viridans* streptokokid.

Märkus: enamused enterokokkide tüvesid (nt *Enterococcus faecalis*) ja metitsilliiniresistentsed stafülokokid on resistentsed enamuse tsefalosporiinide suhtes, sealhulgas ka tsefepiim.

#### **Gramnegatiivsed aeroobid:**

*Acinetobacter calcoaceticus* (alagrupp *anitratus*, Lwoff)

*Aeromonas hydrophila*

*Capnocytophaga* spp.

*Citrobacter* spp. (sh *C. diversus*, *C. freundii*)

*Campylobacter jejuni*

*Enterobacter* spp. (sh *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*)

*Escherichia coli*

*Gardnerella vaginalis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae* (sh beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

*Haemophilus parainfluenzae*

*Hafnia alvei*

*Klebsiella* spp. (sh *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*)

*Legionella* spp.

*Morganella morganii*

*Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*, sh beetalaktamaasi produtseerivad tüved)) *Neisseria gonorrhoeae* (sh beetalaktamaasi produtseerivad tüved))

*Neisseria meningitidis*

*Pantoea agglomerans* (varasema nimega *Enterobacter agglomerans*)

*Proteus* spp. (sh *P. mirabilis*, *P. vulgaris*)

*Providencia* spp. (sh *P. rettgeri*, *P. stuartii*)

*Pseudomonas* spp. (sh *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*)

*Salmonella* spp.

*Serratia* (sh *S. marcescens*, *S. liquefaciens*)  
*Shigella* spp.  
*Yersinia enterocolitica*.

**Märkus:** tsefepiim on inaktiivne paljude *Stenotrophomonas maltophilia* tüvede (varasemad nimed *Xanthomonas maltophilia* ja *Pseudomonas maltophilia*) suhtes.

**Anaeroobsed mikroorganismid:**

*Bacteroides* spp.  
*Clostridium perfringens*  
*Fusobacterium* spp.  
*Mobiluncus* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Pervotella melaninogenica* (varasem nimi *Bacteroides melaninogenicus*)  
*Veillonella* spp.

**Märkus:** tsefepiim on inaktiivne *Bacteroides fragilis* ja *Clostridium difficile* suhtes.

Konkreetsel tüvel võib omandatud resistentsus varieeruda geograafiliselt ning ajaliselt. Resistentsuse kohta tuleb andmeid küsida kohalikust bakterioloogia laboratooriumist ning sellega tuleb arvestada empiirilise ravi valikul.

**Kliinilistest uuringutest saadud teave**

Febriilse neutropeeniaga patsiendid

Tsefepiimi empiirilise monoterapija efektiivsust ja ohutust hinnati febrilise neutropeeniaga patsientidega läbi viidud kahes mitmekeskelises randomiseeritud kliinilises uuringus, kus tsefepiimi monoterapiat (annuses 2 g i.v iga 8 tunni järel) võrreldi tseftasidiimi monoterapiaga (annuses 2 g i.v iga 8 tunni järel). Uuringus osales kokku 317 patsienti. Kliinilise ravivastuse tulemused on esitatud tabelis 6. Kõikides hinnatud tulemusnäitajates osutus tsefepiim terapeutiliselt võrdseks tseftasidiimiga.

**Tabel 6. Febriilse neutropeeniaga patsientide reaktsioon empiirilisele ravile**

Tulemusnäitajad	Ravivastuse %	
	tsefepiim (n=164)	tseftasidiim (n=153)
Esmane episood lahenes ilma raviplaani muutmata, ei esine uusi episoode ega infektsioone ja ravi lõpetamiseks on lubatud kasutada suukaudseid antibiootikume	51	55
Esmane episood lahenes ilma raviplaani muutmata, ei esine uusi episoode ega infektsioone ravijärgselt ei ole vaja suukaudseid antibiootikume manustada	34	39
Elulemus, kõik ravimuutused on lubatud	93	97
Esmane episood lahenes ilma raviplaani muutmata ja ravi lõpetamiseks on lubatud kasutada suukaudseid antibiootikume	62	67
Esmane episood lahenes ilma raviplaani muutmata ja ravijärgselt ei ole vaja suukaudseid antibiootikume manustada	46	51

Ei ole piisavalt andmeid toetamaks tsefepiimi kasutamist monoterapijana patsientidel, kellel esineb kõrge risk tõsiste infektsioonide tekkimiseks (sh patsiendid, kellele on hiljuti siirdatud luuüdi, hüpotensiooni, hematoloogilise kasvaja või raske või püsiva neutropeeniaga patsiendid). Puuduvad andmed septilise šokiga patsientide kohta.

*Pseudomonas aeruginosa* infektsiooni korral kombineeritakse tsefepiimi alati aminoglükosiidiga. III

ja IV põlvkonna tsefalosporiine kasutatakse juhul kui on tõestatud või alust oletada haigustekitaja resistentsust penitsilliinide ja/või I ja II põlvkonna tsefalosporiinide suhtes. Võimaluse korral tuleb enne ravi alustamist määrata haigustekitaja ja selle tundlikkus tsefepiimile ning ravis teha vajalikud muudatused pärast tundlikkuse selgumist.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Täiskasvanud.

Erinevatel ajahetkedel mõõdetud tsefepiimi keskmised plasmakontsentratsioonid tervetel täiskasvanud meestel pärast 500 mg, 1 g ja 2 g ühekordset 30-minutilist veeniinfusiooni või lihasesse süstimist on toodud tabelis 7.

**Tabel 7. Tsefepiimi keskmine plasmakontsentratsioon (µg/ml) tervetel täiskasvanud meestel**

Parameeter	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
500 mg i.v	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1000 mg i.v	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2000 mg 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
1000 mg i.m	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2000 mg i.m	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

### Imendumine

Tsefepiim imendub pärast lihasesse süstimist (i.m) täielikult. Tsefepiimi kontsentratsioonid kehakudedes ja kehavedelikes on toodud tabelis 8.

**Tabel 8. Tsefepiimi keskmine kontsentratsioon erinevates kehavedelikes (µg/ml) ja kudedes (µg/g) tervetel täiskasvanud meestel**

Kude või kehavedelik	Annus/manustamisviis	Aeg proovi võtmiseni pärast manustamist (tundi)	Keskmine kontsentratsioon
Uriin	500 mg i.v	0...4	292 µg/ml
	1 g i.v	0...4	926 µg/ml
	2 g i.v	0...4	3120 µg/ml
Sapp	2 g i.v	9,4	17,8 µg/ml
Peritoneaalvedelik	2 g i.v	4,4	18,3 µg/ml
Villivedelik	2 g i.v	1,5	81,4 µg/ml
Bronhide limaskest	2 g i.v	4,8	24,1 µg/ml
Rõga	2 g i.v	4,0	7,4 µg/ml
Prostata	2 g i.v	1,0	31,5 µg/ml
Pimesool	2 g i.v	5,7	5,2 µg/ml
Sapipõis	2 g i.v	8,9	11,9 µg/ml

### Biotransformatsioon

Tsefepiim metaboliseerub N-metüülpirrolidiiniks, mis kiirelt konverteeritakse N-oksiidiks. Manustatud annusest 85% eritub uriiniga, milles tsefepiimi kontsentratsioon on kõrge. Vähem kui 1% manustatud annusest leidub uriinis N-metüülpirrolidiinina, 6,8% N-oksiidina ja 2,5% tsefepiimi epimeerina. Seerumi valkudega seondub tsefepiim keskmiselt 16,4%, seondumine ei sõltu kontsentratsioonist seerumis.

### Eritumine

Tsefepiimi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 2 tundi ning see ei varieeru annustevahemikus 250 mg kuni 2 g. Kumulatsiooni ei täheldatud, kui ravimit manustati 2 g 8-tunnise intervalliga 9 päeva jooksul. Keskmine kogukliirens on 120 ml/min. Tsefepiimi keskmine renaalne kliirens on 110 ml/min, mis viitab sellele, et ravim eritub peaaegu täielikult uriiniga, peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel.

## Patsientide erirühmad

### *Tsüstiline fibroos*

Kopsupõletiku ägenemise ravi tsefepiimiga tsüstilise fibroosiga patsientidel näitas kliinilist paranemist (N=24, keskmine vanus 15 aastat, patsiendid vanuses 5...47 aastat), kuid bakterioloogiline eradikatsioon selles patsiendirühmas ei ole kindel. Tsüstilise fibroosiga patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetika muutusi.

### *Neerufunktsiooni häired*

Eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneb erineva raskusastmega neerupuudulikkusega patsientidel ning on lineaarses sõltuvuses organismi kogukliirensist ja kreatiniini kliirensist. Seega tuleb nendel patsiendirühmadel annuseid kohandada (vt lõik 4.2). Raske neerupuudulikkusega dialüüsitavatel patsientidel on hemodialüüsi korral keskmine poolväärtusaeg 13 tundi ja pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral 19 tundi.

### *Maksafunktsiooni häired*

Ravimi farmakokineetika ei muutunud maksafunktsiooni häirega patsientidel, kellele manustati 1 g tsefepiimi. Nendel patsiendirühmadel ei ole tsefepiimi annust vaja kohandada.

### *Eakad*

Üle 65-aastastel tervetel täiskasvanutel, kellele manustati 1 g tsefepiimi veeni, olid AUC väärtused kõrgemad ja renaalne kliirens väiksem kui noorematel täiskasvanutel. Neerufunktsiooni häirete korral on soovitatav kohandada annuseid (vt lõik 4.2).

### *Lapsed ja noorukid*

Tsefepiimi ühekordse ja korduvate annuste farmakokineetikat uuriti 2,1 kuu...11,2 aasta vanustel patsientidel, kellele manustati 50 mg/kg veeniinfusiooni või lihasesisese süstena; korduvad annused manustati iga 8 või 12 tunni järel vähemalt 48 tunni jooksul. Pärast ühekordset intravenoosset annust oli organismi kogukliirens keskmiselt 3,3 ml/min/kg ja keskmine jaotusruumala 0,3 l/kg. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 1,7 tundi. Uriinis moodustas muutumatul kujul tsefepiim 60,4% manustatud annusest, renaalne kliirens on peamine eliminatsiooni tee, keskmiselt 2 ml/min/kg.

Tsefepiimi keskmine plasmakontsentratsioon pärast esimest annust oli sarnane püsikontsentratsiooni tingimustes olevale, korduvate annuste puhul täheldati ainult vähest kumulatsiooni. Teised farmakokineetilised näitajad ei olnud imikutel ja lastel esimese annuse ja püsikontsentratsiooni tingimustes erinevad, olenemata annustamisskeemist (iga 12 või 8 tunni järel). Puudusid ka farmakokineetilised erinevused erinevate vanusegruppide mees- ja naispatsientide vahel.

Püsikontsentratsiooni tingimustes pärast lihasesse süstimist saavutati maksimaalne kontsentratsioon plasmas (68 mikrogrammi/ml) keskmiselt 0,75 tunniga. Püsikontsentratsiooni tingimustes oli 8. tunnil keskmine madalaim kontsentratsioon pärast lihasesse süstimist 6 mikrogrammi/ml. Lihasesse süstimisel oli biosaadavus 82%.

Tsefepiimi kontsentratsioonid tserebrospinaalvedelikus (TSV) võrreldes plasmaga on toodud tabelis 9.

**Tabel 9. Tsefepiimi keskmised kontsentratsioonid plasmas ja seljaajuvedelikus lastel\***

Vereproovi võtmine (h)	N	Kontsentratsioon plasmas (µg/ml)	Kontsentratsioon seljaajuvedelikus (µg/ml)	TSV/plasma suhe
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)

\* Patsientide vanus oli 3,1 elukuust 12 aastani, keskmine (SD) vanus oli 2,6 (3,0) aastat. Patsiendid, kellel kahtlustati KNS infektsiooni, said raviks annuseid 50 mg/kg iga 8 tunni järel, intravenosse infusioonina kestusega 5...20 minutit. Plasma ja seljaajuvedeliku analüüsimaterjal koguti teatud ajahetkedel pärast infusiooni lõpetamist 2. ja 3. ravipäeval.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pikaajalisi loomkatseid kartsinogeensuse uurimiseks ei ole teostatud. *In vivo* ja *in vitro* testimisel on tõestatud, et tsefepiim ei ole genotoksiline. Uuringutes ei ole rottidel kahjulikku mõju fertiilsusele täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Arginiin.

### **6.2 Sobimatus**

Alphacef<sup>®</sup> i ei tohi segada teiste ravimitega süstlas ega infusioonisüsteemis. Sellele ravimile, nagu ka teistele beetalaktaamantibiootikumidele, ei tohi lisada järgmisi antibiootikume: metronidasooli, vankomütsiini, gentamütsiini, tobramütsiinsulfaati või netilmütsiinsulfaati, võimaliku füüsilise või keemilise sobimatuse tõttu. Samaaegse ravinäidustuse korral tuleb need ravimid manustada eraldi. Kõiki parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist osakeste suhtes visuaalselt kontrollida. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb intramuskulaarse süste lahuse kohe ära kasutada. Intravenoosse infusiooni lahuse ajavahemik lahustamise alguse ning manustamise lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui üks tund (temperatuuril kuni 25°C).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist/lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alphacef, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber.

15 ml I tüüpi värvitu klaasviaal, mis on suletud kummikorgiga ja alumiiniumist kattega.

Pakendi suurus: karbis on 10 või 50 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Alphacef<sup>®</sup> i tuleb sobivaid lahusteid kasutades lahustada nii nagu tabelis 10 antud:

#### **Tabel 10. Alphacef lahuse valmistamine**

Tsefepiimi viaali sisu i.m või i.v manustamiseks	Lisatava lahusti maht (ml)	Saadava lahuse ligikaudne maht (ml)	Tsefepiimi ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)
<b>i.v</b> 1 g viaal	10,0	11,4	90
<b>i.m</b> 1 g viaal	3,0	4,4	230

#### *Intravenoosne manustamine.*

Intravenoosne (i.v) manustamine on soovitatav raske või eluohtliku infektsiooniga patsientidele, eriti kui esineb šoki võimalus.

Otseseks i.v manustamiseks tuleb Alphacef lahustada vastavalt tabelis 10 toodud mahtudele kasutades glükoosi 50 mg/ml (5%) või 100 mg/ml (10%) süstelahust, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koos 5 mg/ml (5%) glükoosiga või Ringeri laktaadi süstelahust. Valmislahus süstitakse aeglaselt 3 kuni 5 minuti jooksul otse veeni. Teise võimalusena võib süstida infusioonisüsteemi kanüüli, samal ajal kui patsiendile infundeeritakse sobivat i.v. lahust (vt lõik 6.2).

Intravenosseks infusiooniks tuleb Alphacef'i pulber samamoodi lahustada nagu i.v. süste korral ja lisada sobiv kogus valmislahust i.v. infusioonikotti, milles on sobiv i.v. infusioonilahus (vt lõik 6.2). Saadud valmislahuse manustamine peab kestma ligikaudu 30 minutit.

#### *Intramuskulaarne manustamine.*

Alphacef'i tuleb lahustada vastavalt tabelis 10 toodud juhiste ühes järgnevalt toodud lahustest: steriilne süstevesi, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus, 5 mg/ml (5%) glükoosi lahus, steriilne bakteriostaatiline süstevesi või 1 mg/ml (1%) lidokaiini lahus. Alphacef'i valmislahus tuleb manustada sügavale suurde lihasesse (nt tuharalihase, *m. gluteus*, ülemine välimine kvadrant).

Kuigi Alphacef'i võib lahustada ka 1 mg/ml (1%) lidokaiinvesinikkloriidi lahusega, ei ole see tavaliselt vajalik, sest lihasesse süstimisel Alphacef ei põhjusta või põhjustab vähe valu.

**Märkus: Parenteraalselt manustatavaid ravimeid tuleb enne manustamist kontrollida visuaalselt nähtavate osakeste esinemise suhtes.** Sarnaselt teistele tsefalosporiinidele võib tsefepiimi pulber aga ka valmislahus sõltuvalt säilitamistingimustest muutuda tumedamaks, kuid juhiste kohaselt säilitatuna ei mõjuta see ravimi toimet.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Str  
3011 Limassol  
Küpros

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

936917

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9.05.2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2022