

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cefepime MIP, 1 g süste-/infusioonilahuse pulber
Cefepime MIP, 2 g süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Cefepime MIP 1 g süste-/infusioonilahuse pulber:
Iga viaal sisaldab tsefepiimdivesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 1 g tsefepiimile.

Cefepime MIP 2 g süste-/infusioonilahuse pulber:
Iga viaal sisaldab tsefepiimdivesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 2 g tsefepiimile.

INN. *Cefepimum*

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber
Valge kuni kahvatukollane pulber.
Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 4,0...7,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsefepiimile tundlike mikroorganismide (vt lõigud 4.4 ja 5.1) poolt põhjustatud raskete infektsioonide ravi.

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg:

- pneumoonia,
- kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit),
- kõhuõõne tüsistunud infektsioonid,
- dialüüsiga seotud peritoniit pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel.

Täiskasvanud:

- sapiteede ägedad infektsioonid.

2-kuused kuni 12-aastased lapsed kehakaaluga alla 40 kg:

- pneumoonia,
- kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit),
- bakteriaalne meningiit (vt lõik 4.4).

Patsientide raviks, kellel esineb või arvatakse, et esineb baktereemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Tsefepiimi võib kasutada täiskasvanute, noorukite ja 2-kuuste kuni 12-aastaste laste palavikuga neutropeenia empiiriliseks raviks, kui kahtlustatakse bakteriaalset infektsiooni. Raske infektsiooni riskiga patsientidel (nt hiljutise luuüdi siirdamise järgselt, hüpotensiooni, hematoloogilise kasvaja,

raske või püsiva neutropeenia korral) ei ole antimikroobne monoterapia sobilik, tsefepiimi monoterapia efektiivsus sellistel patsientidel ei ole piisavalt tõestatud. Arvestades patsiendi individuaalseid riske on soovitatav kombineeritud ravi aminoglükosiidide või glükopeptiididega.

Tsefepiimi tuleb manustada koos teiste antibakteriaalsete ainetega, kui võimalike bakterite tundlikkus ei lange kokku ravimi toimespektriga.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist võib tsefepiimi manustada intravenoosselt aeglase süstena 3...5 minuti jooksul või aeglase infusioonina 30 minuti jooksul.

Annustamine ja manustamisviis sõltuvad infektsiooni olemusest ja raskusest, patogeeni tundlikkusest, patsiendi neerufunktsioonist ja üldisest seisundist.

Annus normaalse neerufunktsiooniga patsientidel

Täiskasvanud ja noorukid kehakaaluga üle 40 kg (ligikaudu vanemad kui 12 aastat):

Üksikannused ja annuse intervall	
<i>Rasked infektsioonid:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Baktereemia • Kopsupõletik • Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit) • Sapiteede ägedad infektsioonid 	<i>Väga rasked infektsioonid:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid • Palavikuga neutropeenia empiiriline ravi
2,0 g iga 12 tunni järel	2,0 g iga 8 tunni järel

Imikud ja lapsed (vanuses 1 kuu kuni 12 aastat ja/või kehakaaluga ≤ 40 kg, normaalse neerufunktsiooniga)

Üksikannused (mg/kg kehakaalu kohta), annustamise intervall ja ravi kestus		
	<i>Rasked infektsioonid:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Kopsupõletik • Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit) 	<i>Väga rasked infektsioonid:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Baktereemia • Bakteriaalne meningiit • Palavikuga neutropeenia empiiriline ravi
<i>Lapsed vanuses üle 2 kuu, kehakaal ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg iga 12 tunni järel <i>Raskemad infektsioonid:</i> 50 mg/kg kohta iga 8 tunni järel, 10 päeva	50 mg/kg kohta iga 8 tunni järel, 7...10 päeva
<i>1 kuu kuni alla 2 kuu vanused imikud</i>	30 mg/kg iga 12 tunni järel <i>Raskemad infektsioonid:</i> 30 mg/kg kohta iga 8 tunni järel, 10 päeva	30 mg/kg kohta iga 8 tunni järel, 7...10 päeva

Kogemused alla 2 kuu vanuste imikutega on piiratud. Annustamise soovitus 30 mg/kg kohta iga 12 või 8 tunni järel tuleneb üle 2 kuu vanuste laste farmakokineetilistest andmetest ja seda peetakse sobivaks imikutele vanuses alates 1 kuust kuni alla 2 kuuni.

Lastele kehakaaluga > 40 kg kehtivad täiskasvanutele soovitatud annused.

Patsientidele vanuses üle 12 aasta ja kehakaaluga < 40 kg kehtivad noorematele ja kehakaaluga < 40 kg patsientidele soovitatud annused.

Maksimaalset täiskasvanutele soovitatavat ööpäevast annust 2 g iga 8 tunni järel ei tohi ületada.

Annus neerukahjustusega patsientidel

Neerukahjustusega patsientidel tuleb tsefeipiimi annust muuta, et kompenseerida neerude eliminatsioonikiiruse aeglustumist.

Täiskasvanud ja noorukid (>12 aasta ja kehakaaluga üle 40 kg):

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele soovitatakse tsefeipiimi algannuseks 2,0 g.

Edasised säilitusannused vastavalt järgnevale tabelile:

Kreatiniini kliirens [ml/min]	Soovitav säilitusannus: üksikannused ja manustamise intervall	
	<i>Rasked infektsioonid:</i>	<i>Väga rasked infektsioonid:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Baktereemia • Kopsupõletik • Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit) • Sapiteede ägedad infektsioonid 	<ul style="list-style-type: none"> • Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid • Palavikuga neutropeenia empiiriline ravi
> 50 (tavaline annus, muutmine ei ole vajalik)	2 g iga 12 tunni järel	2 g iga 8 tunni järel
30...50	2 g iga 24 tunni järel	2 g iga 12 tunni järel
11...29	1 g iga 24 tunni järel	2 g iga 24 tunni järel
≤ 10	0,5 g iga 24 tunni järel	1 g iga 24 tunni järel

Dialüüsitavad patsiendid

Kui patsient saab hemodialüüsi, viiakse 3-tunnise dialüüsiseansi jooksul organismist välja ligikaudu 68% dialüüsi alustamisel organismis olnud tsefeipiimist. Farmakokineetiline modelleerimine näitab, et nendel patsientidel on vajalik annuse vähendamine. Soovitavad annused on järgmised: tsefeipiimi algannus ravi esimesel päeval on 1 g, millele seejärel järgneb 500 mg ööpäevas, välja arvatud palavikuga neutropeenia puhul, mille korral on soovitatav annus 1 g ööpäevas.

Dialüüsi päevadel tuleb tsefeipiimi manustada pärast dialüüsi tegemist. Võimalusel tuleb tsefeipiimi manustada iga päev samal ajal.

Kui patsiendil toimub pidev ambulatoorne peritoneaaldialüüs (*continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*), on soovitatav järgmine annus:

- Raskete infektsioonide korral (baktereemia, kopsupõletik, kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit), sapiteede ägedad infektsioonid) 1 g tsefeipiimi iga 48 tunni järel.
- Väga raskete infektsioonide korral (kõhuõõne infektsioonid, peritoniit, palavikuga neutropeenia empiiriline ravi) 2 g tsefeipiimi iga 48 tunni järel.

Imikud vanuses 1 kuud ja lapsed kuni 12 aastat kehakaaluga ≤ 40 kg

Annus 50 mg/kg patsientidel vanuses 2 kuud kuni 12 aastat (vt lõik 5.2) ja annus 30 mg/kg imikutel vanuses 1 kuu kuni 2 kuud on võrreldav täiskasvanute 2 g annusega, sealhulgas samasuguse annustamise intervallide pikenemisega, nagu allpool tabelis näidatud.

Lapsed vanuses alates 2 kuust, kuni 40 kg kehakaaluga (ligikaudu 12-aastased)

Üksikannused (mg/kg kehakaalu kohta) ja annustamise intervall		
Kreatiniini kliirens [ml/min]	<i>Rasked infektsioonid:</i>	<i>Väga rasked infektsioonid:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Kopsupõletik • Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baktereemia • Bakteriaalne meningiit • Palavikuga neutropeenia empiiriline ravi
> 50 (tavaline annus, muutmine ei ole vajalik)	50 mg/kg iga 12 tunni järel	50 mg/kg iga 8 tunni järel
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

1 kuu kuni alla 2 kuu vanused imikud

Üksikannused (mg/kg kehakaalu kohta) ja annustamise intervall		
Kreatiniini kliirens [ml/min]	<i>Rasked infektsioonid:</i> <ul style="list-style-type: none">• Kopsupõletik• Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit)	<i>Väga rasked infektsioonid:</i> <ul style="list-style-type: none">• Baktereemia• Bakteriaalne meningiit• Palavikuga neutropeenia empiiriline ravi
> 50 (tavaline annus, muutmine ei ole vajalik)	30 mg/kg iga 12 tunni järel	30 mg/kg iga 8 tunni järel
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

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Kuna eakatel patsientidel on neerufunktsiooni vähenemise risk kõrge, tuleb annust valida ettevaatlikult ja patsiendi neerufunktsiooni tuleb jälgida. Annuse muutmine on soovitatav, kui neerufunktsioon on vähenenud (vt lõik 4.4).

Ravi kestus

Ravi pikkus on tavaliselt 7 kuni 10 päeva. Üldiselt tuleb tsefepiimi manustada ravikuurina mitte alla 7 päeva ja mitte üle 14 päeva. Palavikuga neutropeenia empiiriliseks raviks on tavaline ravikuur 7 päeva või kuni neutropeenia taandub.

Manustamisviis

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist võib tsefepiimi manustada **otsese intravenoosse süstena** 3...5 minuti jooksul või süstida infusioonisüsteemi voolikusse ajal, kui patsiendile manustatakse sobivat intravenoosset vedelikku või **intravenoosse infusioonina** 30 minuti vältel. Ravimpreparaadi sobimatus ja manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõigud 6.2 ja 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Tsefepiim on vastunäidustatud patsientidele, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone tsefepiimi, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega, mis tahes muu tsefalosporiini või beetalaktaamantibiootikumide suhtes (nt penitsilliinid, monobaktaamid ja karbapeneemid).

Lisaks on ravim L-arginiini sisalduse tõttu vastunäidustatud patsientidele, kellel on L-arginiini ülitundlikkus ja atsidoos. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik hüperkaleemia korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Ülitundlikkusreaktsioonid

Nagu kõigi beetalaktaamantibiootikumide korral, on teatatud rasketest ja mõnikord fataalsetest ülitundlikkusreaktsioonidest. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb ravi tsefepiimiga kohe katkestada ja rakendada sobivaid esmaabivõtteid.

Enne ravi alustamist tsefepiimiga tuleb kindlaks teha, kas patsiendil on esinenud eelnevalt ülitundlikkusreaktsioone tsefepiimi, beetalaktaamantibiootikumide või teiste ravimite suhtes. 10% juhtudest esineb penitsilliini ja tsefalosporiinide ülitundlikkuse rist-reaktiivsus.

Tsefepiimi tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on varem esinenud astmat või allergiat. Patsienti peab esimese manustamise ajal hoolikalt jälgima. Kui tekib allergiline reaktsioon, tuleb ravi kohe lõpetada.

Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni korral võib olla vaja epinefriini või mõne muu toetava ravi kasutamine.

Tsefepiimi antibakteriaalne tegevus

Tsefepiimi antibakteriaalse tegevuse spektri suhtelise piiratuse tõttu ei ole see sobilik mõnede infektsioonitüüpide raviks, välja arvatud juhul, kui haigustekitaja on juba dokumenteeritud ja sellele teadaolevalt tundlik või kui arvatakse väga kindlalt, et kõige tõenäolisem(ad) haigustekitaja(d) on tundlik(ud) ravile tsefepiimiga (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel (kreatiniini kliirens ≤ 50 ml/min) või teiste seisundite korral, mis võivad kahjustada neerufunktsiooni, tuleb tsefepiimi annust kohandada, et kompenseerida vähenenud neerude eliminatsioonikiirust. Neerupuudulikkusega või muude neerufunktsiooni kahjustavate seisunditega patsientidel võib tavapärasel annustamisel esineda antibiootikumide kontsentratsiooni pikaajaline liigne tõus seerumis, mistõttu sellistel patsientidel tuleb tsefepiimi säilitusannust vähendada. Edasise annuse määramisel lähtutakse neerukahjustuse astmest, infektsiooni raskusest ja haigustekitaja tundlikkusest (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest: pöörduv entsefalopaatia (teadvuse häired, sh segasus, hallutsinatsioonid, stuupor ja kooma), müokloonus, krambihood (sh mittekonvulsiivne *status epilepticus*) ja/või neerupuudulikkus (vt lõik 4.8). Enamik juhtudest esines neerukahjustusega patsientidel, kes said soovitatavast suuremaid tsefepiimi annuseid. Üldiselt neurotoksilisuse sümptomid taandusid pärast tsefepiimi katkestamist ja/või hemodialüüsi järgselt, kuid mõned juhud lõppesid fataalselt.

Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida, kui koos tsefepiimiga manustatakse neurotoksilise potentsiaaliga ravimeid, nt aminoglükosiide ja tugevaid diureetikume.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Clostridium difficile 'ga seotud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile*-associated diarrhoea, CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainete, sh tsefepiimi kasutamisel ja mille raskus võib varieeruda kergest kõhulahtisusest kuni fataalse koliidini. CDAD võimalusega tuleb arvestada kõigi patsientide puhul, kellel esineb pärast antibiootikumide kasutamist diarröa. Vajalik on koguda täpne meditsiiniline anamnees, sest CDAD esinemisest on teatatud kaks kuud pärast antibiootikumide manustamist. Kui kahtlustatakse või kinnitatakse CDAD diagnoos, võib olla vajalik lõpetada pooleliolev antibiootikumravi, mis ei ole suunatud *C. difficile* vastu.

Nagu teiste antibiootikumide puhul, võib tsefepiimi kasutamine põhjustada mittetundlike organismide vohamist. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb kasutusele võtta vastavad meetmed.

Kasutamine eakatel

Kliinilistes uuringutes ravitud enam kui 6400 täiskasvanust olid 35% 65-aastased või vanemad, samas olid 16% 75-aastased või vanemad. Kliinilises uuringus osalenud eakatel patsientidel, kes said tavapärase soovitatud täiskasvanute annuse, oli kliiniline efektiivsus ja ohutus võrreldav mitte-eakate patsientide kliinilise efektiivsuse ja ohutusega, välja arvatud juhul, kui patsientidel esines neerupuudulikkus. Võrreldes nooremate uuritavatega esines mõõdukas eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine ja neerude kliirensi madalam väärtus. Annuse muutmise on soovitatav, kui neerufunktsioon on kahjustunud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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 5.2). Neerupuudulikkusega eakatel patsientidel on tavapärase tsefepiimi annuse manustamisel esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh pöörduv entsefalopaatia (teadvuse häired, sh segasus, hallutsinatsioonid, stuupor ja kooma), müokloonus, krambihood (sh mittekonvulsiivne *status epilepticus*) ja/või neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

Mõju seroloogilistele testidele

Patsientidel, keda raviti tsefepiimiga kaks korda ööpäevas, on kirjeldatud positiivset Coombs'i testi, ilma hemolüüsita.

Tsefalosporiinantibiootikumid võivad tekitada uriinis valepositiivset reaktsiooni glükoosile vase redutseerimise testides (Benedicti või Fehlingi lahuse või Clinitest tablettide kasutamisel), aga mitte glükosuuria ensüümipõhistes testides (glükoosoksidaas). Seega on soovitatav kasutada ensümaatilistel glükoosoksidaasi reaktsioonidel põhinevaid glükoositeste.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Positiivne Coombsi test ilma hemolüüsita tuvastati kaks korda ööpäevas tsefepiimi saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Glükoosi määramine uriinist võib anda valepositiivseid tulemusi, seetõttu on soovitatav kasutada glükoosoksidaasi meetodit.

Samaaegne ravi bakteriostaatiliste antibiootikumidega võib häirida beetalaktaamantibiootikumide toimimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Rottidega tehtud katsetes ei ole täheldatud negatiivset mõju viljakusele. Tsefepiimi mõju inimese viljakusele ei ole teada.

Rasedus

Reproduktiooniuringud hiirte, rottide ja küülikutega ei ole näidanud kahjulikku toimet lootele, samas puuduvad rasedate naistega läbi viidud adekvaatsed ja hästikontrollitud uuringud. Kuna loomade reproduktiooniuringud ei võimalda alati ennustada tulemusi inimestel, tohib seda ravimit kasutada raseduse ajal ainult siis, kui see on selgelt näidustatud.

Imetamine

Tsefepiim eritub väga väikeses kontsentratsioonis inimese rinnapiima. Kui tsefepiimi manustada imetavale naisele, tuleb olla ettevaatlik ning seejärel tuleb imikut põhjalikult jälgida.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Siiski võivad võimalikud kõrvaltoimed, nagu teadvuse muutunud seisund, pearinglus, segasusseisund või hallutsinatsioonid muuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 4.9).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud järgmistesse kategooriatesse, vastavalt organsüsteemi klassile, MedDRA terminoloogiale ja MedDRA esinemissagedustele: Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed välja toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel: Ravimi kõrvaltoimed, millest teavitati kliiniliste uuringute ajal või turuletulekujärgse kogemuse käigus

Organsüsteemi klass	Sagedus	MedDRA termin
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Aeg-ajalt Harv	Suu kandidiaas, tupeinfektsioon Kandidiaas
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage Sage Aeg-ajalt Teadmata	Positiivne Coombsi test Protrombiini aja pikenemine, osalise trombotoplastiini aja pikenemine, aneemia, eosinofiilia Trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia Aplastiline aneemia ^a , hemolüütiline aneemia ^a , agranulotsütoos
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Harv Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem Anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata	Valepositiivne glükoos uriinis
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	Segasusseisund, hallutsinatsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt Harv Teadmata	Peavalu Krambid, paresteesia, düsgeusia, pearinglus Kooma, stuupor, entsefalopaatia, teadvuse muutunud seisund, müokloonus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage Harv Teadmata	Infusioonikoha flebiit Vasodilatatsioon Hemorraagia ^a
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Harv	Düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage Aeg-ajalt Harv Teadmata	Diarröa Pseudomembranoosne koliit, koliit, iiveldus, oksendamine Kõhuvalu, kõhukinnisus Seedetrakti häired
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Lööve Erüteem, urtikaaria, pruuritus Toksiline epidermaalne nekrolüüs ^a , Stevensi-Johnsoni sündroom ^a , multiformne erüteem ^a
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt Teadmata	Vere urea tõus, kreatiniinisalduse tõus veres Neerupuudulikkus, toksiline nefropaatia ^a
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Harv	Genitaalide pruuritus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage Aeg-ajalt Harv	Infusioonikoha reaktsioon, süstekoha valu, süstekoha põletik Pürektsia, infusioonikoha põletik Külmavärinad
<i>Uuringud</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi tõus

^a Kõrvaltoimed, mida üldiselt aktsepteeritakse kui teistele rühma kuuluvatele ühenditele omastena.

Lapsed

Tsefepiimi ohutusprofiil on imikutel ja lastel sarnane täiskasvanute omale. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teada antud tsefepiimiga seonduv kõrvaltoime oli lööve.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Raske üleannustamise korral, eriti kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel, aitab tsefepiimi organismist eemaldada hemodialüüs; peritoneaaldialüüsist ei ole kasu. Juhuslik üleannustamine on toimunud, kui neerufunktsiooni häirega patsientidele manustati suuri annuseid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Üleannustamise sümptomiteks on entsefalopaatia (teadvuse häired, sh segasus, hallutsinatsioonid, stuupor ja kooma), müokloonus ja krampihood (vt lõik 4.8).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: neljanda põlvkonna tsefalosporiinid, ATC-kood: J01DE01

Toimemehhanism

Tsefepiimi toimemehhanism põhineb bakteri rakuseina sünteesi inhibeerimisel (kasvufaasis) penitsilliini siduvate valkude, nt transpeptidaasid, inhibeerimise tõttu. See põhjustab bakteritsiidse toime.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline suhe

Efektiivsus sõltub suures osas ajast, mille jooksul ravimi tase ületab vastava patogeeni minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK).

Resistentsuse mehhanism

Tsefepiimil on madal afiinsus kromosomaalselt kodeeritud beetalaktamaaside suhtes ja on väga resistentne enamike beetalaktamaaside hüdrolyüsi suhtes.

Bakterite resistentsus tsefepiimi suhtes võib tuleneda ühest või mitmest järgmisest mehhanismist:

- penitsilliini siduvate proteiinide vähenenud afiinsus tsefepiimi suhtes,
- beetalaktamaaside tootmine, mis suudavad efektiivselt tsefepiimi hüdrolyüsida (nt mitmed laia spektriga ja kromosomaalselt kodeeritud beetalaktamaasid),
- mitteläbitav välismembraan, mis piirab tsefepiimi juurdepääsu penitsilliini siduvatele valkudele gram-negatiivsetes organismides,
- toimeainete väljavoolupumbad.

Tsefepiimi ja teiste tsefalosporiinide ja penitsilliinide vahel on osaline või täielik ristresistentsus.

Tsefepiimi testitakse standardsete lahjendusseeriatega. Tuvastatud on tundlike ja resistentsete bakterite järgmised minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid:

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) murdepunktid (1. jaanuar 2014):

Patogeen	tundlik	resistentne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	märkus ²	märkus ²
<i>Streptococcus</i> , rühmad A, B, C ja G	märkus ³	märkus ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Viridans-grupi streptokokid	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l ⁴	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

Farmakokineetika/farmakodünaamika (liigiga mitteseotud) murdepunktid ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
--	----------	----------

- 1 Murdepunktid on seotud suureannuselise raviga.
- 2 Stafülokokkide tundlikkus tsefalosporiinide suhtes on tuletatud tsefoksitiini tundlikkusest, välja arvatud tseftasidiimi, tsefiksiimi ja tseftibuteeni suhtes, millel ei ole murdepunkte ja mida ei tohi kasutada stafülokokk-infektsioonide raviks.
- 3 Streptokoki rühmade A, B, C ja G tundlikkus tsefalosporiinide suhtes on tuletatud bensüülpenitsilliini tundlikkuse põhjal.
- 4 Isolaadid, mille minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni väärtused on ülalpool tundlikkuse murdepunkte, on väga harvaesinevad või neist pole teatatud. Selliste isolaatide tuvastamist ja antibakteriaalseid tundlikkuse teste tuleb teha korduvalt ning kui tulemus kinnitatakse, tuleb isolaat saata referentslaborisse. Kuni ei ole tõendatud kliiniline ravivastus kinnitatud isolaatide suhtes, mille MIK väärtused on üle hetkel kehtivatest resistentsuse murdepunktidest, tuleb neid pidada resistentseteks.
- 5 Murdepunktid kehtivad ööpäevaste intravenoosete annuste 2 g x 2 korral ja suuremate annuste korral, vähemalt 2 g x 3.

Tundlikkus

Resistentsuse levimus individuaalsetes bakteritüvedes võib varieeruda olenevalt asukohast ja ajast, mistõttu on soovitatav enne ravi alustamist muretseda kohalikku infot tüvede vastuvõtlikkuse kohta. Tsefepiim on tavaliselt efektiivne järgmiste mikroorganismide vastu *in vitro* (seisuga detsember 2012).

Tavaliselt tundlikud liigid
<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliinile tundlik)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sh penitsilliini suhtes resistentsed tüved) ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Liigid, mille puhul võib omandatud resistentsus põhjustada kasutamisel probleeme
<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Resistentsed mikroorganismid
<i>Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid</i>

<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliini resistente)
<i>Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaeroobsed mikroorganismid</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Muud mikroorganismid</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Tabeli avaldamise ajal ei olnud hetkeandmed kättesaadavad. Tundlikkust eeldatakse vastava kirjanduse, standardsete tööde ja ravisoovituste alusel.

+ Resistentsuse määr on vähemalt ühes regioonis üle 50%.

% Laiendatud spektriga beetalaktamaasi tootvad tüved on alati resistentsed.

³ Ambulatoorses asutustes on resistentsuse määr <10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosel manustamisel on tsefepiimi farmakokineetilised omadused lineaarsed vahemikus 250 mg kuni 2 g; need ei erine ravi kestuse poolest.

Imendumine

Pärast 2 g intravenooset manustamist 30 minuti jooksul tervetele vabatahtlikele oli plasma maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) 126...193 µg/ml.

Jaotumine

Tsefepiim jaotub hästi kehavedelikes ja kudedes. Vahemikus 250 mg kuni 2 g ei varieeru tsefepiimi suhteline jaotumine kudedes manustatud annuse suhtes. Keskmise püsiseisundi jaotusmaht on 18 l. Tervetel inimestel ei ole andmeid kuhjumise kohta kasutades annuseid kuni 2 g intravenooselt 8-tunniste intervallidega 9 päeva vältel. Tsefepiimi seonduvus seerumivalkudega on < 19% ja ei ole sõltuv seerumi kontsentratsioonist. Keskmise eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi.

Biotransformatsioon

Tsefepiimi metaboliseerub vähesel määral. Peamine uriini metaboliit on N-metüülpirrolidiin-oksiid, tertsiaalne amiin, moodustades ainult ligikaudu 7% annusest.

Eritumine

Keskmise kogukliirens on 120 ml/min. Tsefepiimi keskmine renaalne kliirens on 110 ml/min; see näitab, et tsefepiim eritatakse peaaegu täielikult neerude kaudu, peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel. Uriinis leitav muutumatu tsefepiim moodustab ligikaudu 85% annusest, põhjustades uriinis kõrge tsefepiimi kontsentratsiooni. Pärast 500 mg tsefepiimi intravenooset manustamist ei olnud tsefepiim enam tuvastatav plasmast 12 tunni möödumisel ja uriinist 16 tunni möödumisel.

Eakad patsiendid

Tsefepiimi jaotumist on kontrollitud eakatel meessoost ja naissoost patsientidel (>65 aastased). Ohutus ja efektiivsus on eakatel patsientidel võrreldav täiskasvanutega, samas täheldati eakatel patsientidel kerget eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist ja renaalse kliirensi madalamaid väärtuseid. Annuse muutmine on vajalik, kui samaaegselt kaasneb neerukahjustus (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Tsefepiimi ühekordse ja korduvate annuste farmakokineetikat on hinnatud patsientidel vanuses 2 kuud kuni 16 aastat, kes on saanud annuseid 50 mg/kg intravenoosse infusioonina; mitmekordseid annuseid manustati iga 8 või 12 tunni järel vähemalt 48 tunni jooksul.

Tsefepiimi keskmine plasmakontsentratsioon oli pärast algannust sarnane püsiseisundi omaga ja kergelt kuhjumist täheldati täiendavate annuste manustamisel.

Teiste farmakokineetiliste parameetrite väärtused imikutel ja lastel, mida määrati nii pärast algannust kui ka püsiseisundis, ei erinenud, olenemata annustamise graafikust (iga 12 tunni või iga 8 tunni järel). Farmakokineetiliste väärtuste erinevusi ei esinenud erinevas vanuses patsientide ega meessoos või naissoos vahel.

Pärast ühekordse intravenoosse annuse manustamist oli organismi keskmine kogukliirens 3,3 ml/min/kg ja jaotusruumala oli 0,3 l/kg. Kogu keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 1,7 tundi. Muutumatu kujul jõudis uriini 60,4% manustatud tsefepiimist ja renaalne kliirens oli peamine eliminatsioonitee keskmise väärtusega 2,0 ml/min/kg.

Neerukahjustus

Erineva tõsidusega neerupuudulikkuse uuringud on näidanud eliminatsiooni poolväärtusaja märkimisväärset pikenedust. Neerukahjustusega patsientidel esineb organismi kliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne seos.

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg dialüüsi saavatel patsientidel on 13 tundi (hemodialüüs) ja pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel 19 tundi.

Maksakahjustus

Üksikannuse 1 g manustamisel jäi tsefepiimi farmakokineetika tsüstilise fibroosi ja maksakahjustusega patsientidel muutumatuks. Seega ei ole annuse muutmine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi pikaajalisi kartsinogeensuse loomuringuid ei ole läbi viidud, on *in vivo* ja *in vitro* katsed tõestanud, et tsefepiim ei ole genotoksiline.

Loomuringud on näidanud, et igapäevased kuni 10-kordsed inimestele soovitatud annused ei oma mingit otsest ega kaudset kahjulikku mõju reproduktiivsusele, embrüonaalsele/loote arengule, gestatsiooni kestusele või peri-/postnataalsele arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-arginiin

6.2 Sobimatus

Cefepime MIP-i **ei tohi** segada järgmiste antibiootikumidega: metronidasool, vankomütsiin, gentamütsiin, tobramütsiinsulfaat ja netilmitsiinsulfaat, sest võib esineda füüsikaline või keemiline sobimatus. Kui samaaegne ravi on näidustatud, tuleb neid aineid 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

27 kuud

Manustamiskõlblik lahus

Valmistatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud

lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Cefepime MIP 1 g

15 ml I tüüpi värvitu klaasist viaal, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja kaetud alumiiniumist eemaldatava kattega ja mis sisaldab valget kuni kahvatukollast pulbrit.

Cefepime MIP 2 g

50 ml II tüüpi värvitu klaasist viaal, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja kaetud eemaldatava kattega.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosse süstelahuse ettevalmistamine

Viaali sisu lahustatakse 10 ml lahustis nii nagu on näidatud allolevas tabelis. Valmislahust süstitakse aeglaselt 3 kuni 5 minuti jooksul – kas otse veeni või infusioonisüsteemi kanüüli ajal, kui patsiendile manustatakse sobivat intravenooset lahust.

Intravenoosse infusioonilahuse ettevalmistamine

Intravenoosse infusioonilahuse saamiseks lahustage 1 g või 2 g tsefepiimi lahust nii, nagu eelnevalt on näidatud intravenoosse manustamise korral ja lisage vajalik kogus valmislahust infusioonikotti, milles on sobiv intravenoosse infusiooni lahus (soovitav lõplik maht: ligikaudu 40...50 ml). Valmislahus tuleb manustada ligikaudu 30 minuti jooksul.

Järgnev tabel sisaldab juhiseid lahuse manustamiskõlblikuks muutmiseks:

Annus ja manustamistee	Lisatud lahusti [ml]	Lõplik maht [ml]	Kontsentratsioon (ligikaudu, mg/ml)
1 g intravenooselt	10,0	11,4	90
2 g intravenooselt	10,0	12,8	160

Sobivad intravenoossed lahused

Lahuse valmistamiseks sobivad järgmised lahustid:

- süstevesi,
- glükoosi lahus 50 mg/ml (5%),
- naatriumkloriidi lahus 9 mg/ml (0,9%).

Manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes. Lisada soovitatud mahus lahustit ja loksutada ettevaatlikult, kuni viaali sisu on täielikult lahustunud. Ainult ühekordseks kasutamiseks. Järelejäänud lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Sobimatuse kohta vt lõik 6.2.

Enne kasutamist kontrollige viaali. Seda võib kasutada ainult siis, kui ravim ei sisalda osakesi. Kasutage ainult selgeid lahuseid.

Sarnaselt teistele tsefalosporiinidele võib tsefepiimi lahuse värvus varieeruda sõltuvalt säilitamistingimustest kollasest kuni merevaikkollaseni. See ei avalda ravimi toimele mingit negatiivset mõju.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

1 g: 861614

2 g: 861514

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.01.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2019