

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cefepim MIP 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Cefepim MIP 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cefepim MIP 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Varje injektionsflaska innehåller cefepim dihydrokloridmonohydrat motsvarande 1 g cefepim.

Cefepim MIP 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Varje injektionsflaska innehåller cefepim dihydrokloridmonohydrat motsvarande 2 g cefepim.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt till svagt gulfärgat pulver.

pH hos den rekonstituerade lösningen är 4,0–7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling med Cefepim MIP är indikerat vid nedan nämnda allvarliga infektioner som orsakas av cefepimkänsliga patogener (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna och barn över 12 år och med en kroppsvikt på ≥ 40 kg, vid:

- Pneumoni
- Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Svårartade infektioner i buken
- Peritonit i samband med dialys hos patienter som undergår CAPD

Vuxna, vid:

- Akuta gallvägsinfektioner

Barn från 2 månader till 12 år och med en kroppsvikt på ≤ 40 kg, vid:

- Pneumoni
- Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Bakteriell meningit (se avsnitt 4.4)

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med eller tros ha anknytning till ovan nämnda infektioner.

Cefepim kan användas vid empirisk behandling av vuxna, ungdomar och barn från 2 månader till 12 år med febril neutropeni som misstänks ha orsakats av bakteriell infektion. För patienter med hög risk för allvarliga infektioner (till exempel patienter med nyligen utförd benmärgstransplantation, hypotension, underliggande hematologisk malignitet eller allvarlig eller långvarig neutropeni) kan antimikrobiell monoterapi vara olämplig. Tillräckliga uppgifter som stödjer effektiviteten av monoterapi med cefepim hos sådana patienter saknas. En kombinationsbehandling med aminoglykosid eller glykopeptid antibiotika kan vara tillrådligt med beaktande av patientens individuella riskprofil.

Cefepim ska administreras i kombination med andra antibakteriella medel när eventuella orsakande bakterier faller utanför dess verkningspektrum.

Hänsyn ska tas till officiell vägledning gällande lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Efter beredning av lösningen kan cefepim administreras intravenöst som en långsam injektion under 3 till 5 minuter eller som en kort infusion under ca 30 minuter.

Dosering och administreringssätt bedöms efter infektionens typ och svårighetsgrad, patogen känslighet, njurfunktion och patientens allmänna tillstånd.

Dosering för patienter med normal njurfunktion:

Vuxna och ungdomar över 40 kg (över ca 12 år):

Singeldos och dosintervall	
Allvarliga infektioner: • Bakteriemi • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit) • Akuta gallvägsinfektioner	Mycket allvarliga infektioner: • Svårartade infektioner i buken • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
2,0 g var 12:e timme	2,0 g var 8:e timme

Spädbarn och barn (från 1 månad till 12 år och/eller med en kroppsvikt på ≤ 40 kg och normal njurfunktion)

Singeldos (mg/kg kroppsvikt), dosintervall och behandlingens längd		
	Allvarliga infektioner: • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)	Mycket allvarliga infektioner: • Bakteriemi • Bakteriell meningit • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
<i>Barn över 2 månader, kroppsvikt på ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg var 12:e timme Allvarligare infektioner: 50 mg/kg var 8:e timme, 10 dagar	50 mg/kg var 8:e timme, 7–10 dagar
<i>Spädbarn från 1 månad till yngre än 2 månader:</i>	30 mg/kg var 12:e timme Allvarligare infektioner: 30 mg/kg var 8:e timme, 10 dagar	30 mg/kg var 8:e timme, 7–10 dagar

Uppgifterna om spädbarn yngre än 2 månader är begränsade. En dosrekommendation på 30 mg/kg var 12:e eller 8:e timme fastställdes med grund i farmakokinetiska data från barn äldre än 2 månader och bedöms vara lämplig för spädbarn från 1 månad till yngre än 2 månader.

För barn som väger > 40 kg tillämpas samma dosrekommendationer som för vuxna.

För patienter som är äldre än 12 år med en kroppsvikt på < 40 kg tillämpas samma rekommendationer som för yngre patienter med en kroppsvikt på < 40 kg.

Den rekommenderade maximala dosen per dag på 2 g var 8:e timme för vuxna ska inte överskridas.

Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion:

För patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen cefepim justeras för att kompensera för njurarnas långsammare eliminationshastighet.

Vuxna och ungdomar (> 12 år och kroppsvikt över 40 kg):

För patienter med lätt till måttlig nedsatt njurfunktion rekommenderas en initialdos på 2,0 g cefepim.

Tabellen nedan visar efterföljande underhållsdos:

Kreatininclearance [ml/min]	Rekommenderad underhållsdos: Singeldos och dosintervall	
	<i>Allvarliga infektioner:</i> • Bakteriemi • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit) • Akuta gallvägsinfektioner	<i>Mycket allvarliga infektioner:</i> • Svårartade infektioner i buken • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dos, inga justeringar krävs)	2 g var 12:e timme	2 g var 8:e timme
30–50	2 g var 24:e timme	2 g var 12:e timme
11–29	1 g var 24:e timme	2 g var 24:e timme
≤10	0,5 g var 24:e timme	1 g var 24:e timme

Dialyspatienter:

Hos patienter som genomgår hemodialys kommer ca 68 % av den totala mängden cefepim i kroppen vid början av dialysen att elimineras under en dialysperiod på 3 timmar. Farmakokinetisk modellering indikerar att dosreduktion är nödvändig för dessa patienter. Följande dos rekommenderas:

Initialdos på 1 g under cefepimbehandlingens första dag följt av 500 mg per dag förutom vid febril neutropeni för vilket den rekommenderade dosen är 1 g per dag.

På dialysdagar bör cefepim administreras efter genomgången dialys. Om möjligt ska cefepim administreras vid samma tid varje dag.

För patienter som genomgår kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) rekommenderas följande dos:

- 1 g cefepim var 48:e timme vid allvarliga infektioner (bakteriemi, pneumoni, svårartade urinvägsinfektioner [inklusive pyelonefrit], akuta gallvägsinfektioner)
- 2 g cefepim var 48:e timme vid mycket allvarliga infektioner (bukinfektioner, peritonit, empirisk behandling av patienter med febril neutropeni)

Spädbarn från 1 månad och barn upp till 12 år med en kroppsvikt på ≤ 40 kg

En dos på 50 mg/kg för patienter från 2 månader till 12 år (se avsnitt 5.2) och en dos på 30 mg/kg för spädbarn från 1 månad till 2 månader är jämförbar med en dos på 2 g för vuxna inklusive samma förlängning av dosintervall som visas i tabellen nedan.

Barn från 2 månader upp till 40 kg kroppsvikt (ca 12 år)

Singeldos (mg/kg kroppsvikt) och dosintervall		
Kreatininclearance [ml/min]	<i>Allvarliga infektioner:</i> • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)	<i>Mycket allvarliga infektioner:</i> • Bakteriemi • Bakteriell meningit • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dos, inga justeringar krävs)	50 mg/kg var 12:e timme	50 mg/kg var 8:e timme
30–50	50 mg/kg var 24:e timme	50 mg/kg var 12:e timme
11–29	25 mg/kg var 24:e timme	50 mg/kg var 24:e timme
≤10	12,5 mg/kg var 24:e timme	25 mg/kg var 24:e timme

Spädbarn från 1 månad till yngre än 2 månader

Singeldos (mg/kg kroppsvikt) och dosintervall		
Kreatininclearance [ml/min]	<i>Allvarliga infektioner:</i> • Pneumoni • Svårartade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)	<i>Mycket allvarliga infektioner:</i> • Bakteriemi • Bakteriell meningit • Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni
> 50 (vanlig dos, inga justeringar krävs)	30 mg/kg var 12:e timme	30 mg/kg var 8:e timme
30–50	30 mg/kg var 24:e timme	30 mg/kg var 12:e timme
11–29	15 mg/kg var 24:e timme	30 mg/kg var 24:e timme
≤10	7,5 mg/kg var 24:e timme	15 mg/kg var 24:e timme

Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre:

Eftersom äldre patienter löper ökad risk för nedsatt njurfunktion ska dosbestämningen ske med försiktighet och patientens njurfunktion ska övervakas. Dosjustering rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Behandlingstidens längd:

Behandlingstidens längd är vanligtvis 7 till 10 dagar. I allmänhet ska cefepim inte administreras under en period kortare än 7 dagar eller längre än 14 dagar per behandling. För empirisk behandling av febril neutropeni är behandlingstiden vanligtvis 7 dagar eller till dess att neutropenin försvunnit.

Administreringsätt:

Efter beredning på lämpligt sätt kan cefepim administreras genom **direkt intravenös injektion** under 3 till 5 minuter eller injiceras in i ett administreringsset medan patienten får kompatibel intravenösvätska eller genom **intravenös infusion** under 30 minuter. För inkompatibiliteter och instruktioner för rekonstituering av läkemedelsprodukter före administrering, se avsnitt 6.2 och 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Cefepim är kontraindicerat för patienter som tidigare haft överkänslighetsreaktioner mot cefepim, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1., mot andra cefalosporiner eller mot någon annan betalaktamantibiotika - (t.ex. penicillin, monobaktamer eller karbapenemer).

På grund av att det innehåller L-arginin är denna produkt även kontraindicerad för patienter med överkänslighet mot L-arginin och acidosis. Därför rekommenderas försiktighet i fall av hyperkalemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Överkänslighetsreaktioner

Liksom vid användning av alla betalaktama antibakteriella medel har svåra och i några fall dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats. Vid allvarlig överkänslighetsreaktion måste behandlingen med cefepim omedelbart avbrytas och lämplig akutbehandling måste inledas.

Innan behandling med cefepim inleds ska utförlig utfrågning göras för att bedöma om patienten tidigare haft överkänslighetsreaktioner mot cefepim, betalaktamer eller andra läkemedelsprodukter. I 10 % av fallen föreligger korsreaktivitet mellan överkänslighet mot penicillin och cefalosporiner.

Cefepim ska administreras med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av astma eller allergisk diates. Patienten måste övervakas noggrant under den första administreringen.

Avbryt omedelbart behandlingen vid en allergisk reaktion. Vid allvarliga reaktioner som har utlösts på grund av överkänslighet kan man behöva sätta in epinefrin eller någon annan typ av stödbehandling.

Antibakteriell aktivitet hos cefepim

På grund av den relativt begränsade antibakteriella aktiviteten hos cefepime är läkemedlet inte lämpligt för vissa typer av infektioner såvida patogenen inte redan är dokumenterad och man känner till att det råder känslighet eller om det råder mycket stark misstanke om att den (de) mest sannolika patogenen(erna) skulle vara lämpliga för behandling med cefepim (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller andra tillstånd som kan påverka njurfunktionen, ska dosen med cefepim justeras för att kompensera för njurarnas långsammare eliminationshastighet. På grund av att höga och långvariga koncentrationer av antibiotika i serum kan förekomma vid vanlig dos hos patienter med njurinsufficiens eller andra tillstånd som kan påverka njurfunktionen ska underhållsdosen minskas när cefepim administreras till sådana patienter. Fortsatt dosering ska fastställas efter grad av nedsatt njurfunktion, infektionens svårighetsgrad och känslighet för de orsakande organismerna (se avsnitt 4.2 och 5.2). Under övervakning efter lansering har följande allvarliga biverkningar rapporterats: reversibel encefalopati (medvetandestörningar inklusive förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning och koma), myokloni, kramper (inklusive icke-konvulsiv status epilepticus) och/eller njursvikt (se avsnitt 4.8). De flesta fall förekom hos patienter med nedsatt njurfunktion som fick doser av cefepim som översteg rekommendationsdoserna.

I allmänhet försvann symtomen på neurotoxicitet efter avbruten cefepimbehandling och/eller efter hemodialys. Dock har några fall haft dödlig utgång.

Njurfunktionen ska övervakas noga om läkemedel med nefrotoxisk potential, såsom aminoglykosider och potent diuretika, administreras tillsammans med cefepim.

Försiktighet

Diarré orsakad av *Clostridium difficile* (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inbegripet cefepim, och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. CDAD måste övervägas för alla patienter som får diarré efter användning av antibiotika. Noggrann sjukdomsanamnes är nödvändig då CDAD har rapporterats förekomma två månader efter administrering med antibakteriella medel. Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det vara nödvändigt att avbryta pågående antibiotikaanvändning som inte är riktad direkt mot *C. difficile*.

Liksom med andra antibiotika kan användning av cefepim leda till överväxt av okänsliga organismer. Om en superinfektion inträffar under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Geriatrisk användning

Av de fler än 6 400 vuxna som behandlats med cefepim i kliniska studier var 35 % 65 år eller äldre medan 16 % var 75 år eller äldre. Hos geriatriska patienter i kliniska studier som fick vanlig rekommenderad dos för vuxna var den kliniska effekten och säkerheten jämförbar med den kliniska effekten och säkerheten hos icke-geriatriska vuxna patienter, såvida patienterna inte hade njurinsufficiens. Det förekom en måttlig förlängning av eliminationens halveringstid och lägre njurclearancevärden jämfört med de hos yngre patienter. Justering av doseringen rekommenderas om njurfunktionen är påverkad (se avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt och 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper).

Cefepim utsöndras kraftigt ur njurarna och risken för toxiska reaktioner mot detta läkemedel kan vara större för patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av att äldre patienter har större benägenhet för nedsatt njurfunktion ska dosbestämning ske med försiktighet och njurfunktionen ska övervakas (se avsnitt 4.8 Biverkningar och 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper). Allvarliga biverkningar, inklusive reversibel encefalopati (medvetandestörningar inklusive förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning och koma), myokloni, kramper (inklusive icke-konvulsiv status epilepticus) och/eller njursvikt har förekommit hos geriatriska patienter med njurinsufficiens som fått vanlig dos av cefepim (se avsnitt 4.8 – Biverkningar).

Påverkan på serologiska undersökningar

Ett positivt Coombs test, utan någon indikation på hemolys, har rapporterats för patienter som behandlats med cefepim två gånger per dygn.

Antibiotika av cefalosporintyp kan framkalla en falsk positiv reaktion på glukos i urinen med tester där kopparhalten reduceras (Benedicts eller Fehlings lösning eller Clinitest-tabletter), men inte med enzymbaserade tester (glukosoxidas) på glukosuri. Därför rekommenderas användning av glukostest som är baserade på enzymatiska glukosoxidasreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts.

Positivt Coombs test utan hemolys påvisades hos patienter som fick cefepim två gånger per dag (se avsnitt 4.8).

Falskt positiva resultat kan uppstå vid bestämning av glukos i urinen varför glukosoxidasmetoden föreslås. Samtidig behandling med bakteriostatisk antibiotika kan ha påverkan på betalaktamantibiotikans effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I försök med råttor har man inte konstaterat nedsatt fertilitet. Det finns inga uppgifter om huruvida människors fertilitet påverkas.

Graviditet

Reproduktionsstudier utförda på möss, råttor och kaniner har inte visat någon evidens för fosterskador. Adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor har dock inte genomförts. På grund av att reproduktionsstudier utförda på djur inte alltid överensstämmer med mänskliga reaktioner ska detta läkemedel endast användas vid graviditet om det är helt nödvändigt.

Amning

Cefepim utsöndras i mänsklig bröstmjolk i mycket låga koncentrationer. Försiktighet bör iaktas när cefepim administreras till en ammande kvinna, och barnet ska då övervakas noga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedelsproduktens effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Eventuella skadliga reaktioner såsom förändrat medvetandetillstånd, yrsel, förvirring eller hallucinationer kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna klassificeras enligt följande kategorier, enligt system-/organklass, MedDRA-terminologi och MedDRA-frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga $\geq 1/1\,000$ till $\leq 1/100$, sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $\leq 1/1\,000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras i ordning av minskande svårighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Tabell: Biverkningar av läkemedlet som rapporterats under klinisk prövning eller prövning efter lansering

Systemorganklass	Frekvens	MedDRA Term
Infektioner och angrepp	Mindre vanliga	Oral candidasis, vaginal infektion
	Sällsynta	Candidasis
Blod- och lymfsystemet	Mycket vanliga	Positivt Coombs test
	Vanliga	Förlängd protrombintid, partiell förlängd tromboplastintid, anemi, eosinofili
	Mindre vanliga	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni
	Ingen känd	Aplastisk anemi ^a , hemolytisk

	frekvens	anemi ^a , agranulocytos
Immunsystemet	Sällsynta Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion, angioödem Anafylaktisk chock
Näringsämnen och näringsomsättning	Ingen känd frekvens	Falskt positivt glukos i urin
Psykiatri	Ingen känd frekvens	Förvirring, hallucinationer
Nervsystemet	Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Huvudvärk Konvulsioner, parestesi, dysguesi, yrsel Koma, medvetandesänkning, encefalopati, förändrat medvetandetillstånd, myokloni
Blodkärl	Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Flebit vid infusionsstället Vasodilation Blödning ^a
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Diarré Pseudomembranös kolit, kolit, nausea, kräkningar Buksmärtor, förstoppning Magtarmsjukdomar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjd alaninaminotransferas, Förhöjd aspartataminotransferas, Förhöjda nivåer av bilirubin i blod
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Hudutslag Erytem, urticaria, pruritus Toxisk epidermal nekrolis ^a , Stevens-Johnsons syndrom ^a , erythema multiforme ^a
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjd nivå av urea i blod, förhöjd nivå av kreatinin i blod Njursvikt, toxisk nefropati ^a
Fortplantningsorgan och bröstkörtlar	Sällsynta	Genital pruritus
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Reaktioner vid infusionsställe, injektionsställe smärta, inflammation vid injektionsstället Pyrexia, inflammation vid infusionsstället Frossa
Utredningar	Vanliga	Ökad alkalisk fosfatasa

^aBiverkningar som allmänt anses orsakade av klassens övriga innehållsämnen.

Pediatrisk population

Cefepims säkerhetsprofil för spädbarn och barn är liknande den som ses hos vuxna. Den mest frekvent rapporterade biverkning som anses vara relaterad till cefepim i kliniska studier var hudutslag.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid allvarlig överdosering, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kommer hemodialys att underlätta utförelsen av cefepim ur kroppen; peritonealdialys har ingen verkan. Oavsiktlig överdosering har förekommit när höga doser givits till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 – Dosering och administrering och 4.4 – Varningar och försiktighet). Symtom på överdos inbegriper encefalopati (medvetandestörningar inklusive förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning och koma), myokloni och kramper (se avsnitt 4.8).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: fjärde generationens cefalosporiner, ATC-kod: J01DE01

Verkningsmekanism

Cefepim verkar genom att hämma den bakteriella cellväggssyntesen (i tillväxtfasen), genom hämning av penicillinbindande proteiner (PBP) som transpeptidaser. Detta resulterar i en baktericid verkan.

PK/PD-förhållande

Effekten beror till stor del på den tid det tar för läkemedelsnivåerna att överskrida den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för patogenen i fråga.

Resistensmekanism

Cefepim har liten affinitet för kromosomkodade betalaktamaser och är i hög grad resistent mot hydrolyt genom de flesta betalaktamaser.

Bakteriell resistens mot cefepim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- Minskad affinitet till penicillinbindande proteiner för cefepim.
- Produktion av β -laktamaser som effektivt kan hydrolysera cefepim (till exempel flera av de bredspektrums- och kromosomalt medierade β -laktamaserna).
- Impermeabilitet hos det yttre membranet, vilket begränsar cefepims tillträde till penicillinbindande proteiner i gramnegativa organismer.

Effluxpumpar för aktiva substanser.

Det föreligger partiell eller total korsresistens mellan cefepim och övriga cefalosporiner och penicilliner.

Prövning av cefepim utförs genom användning av standardiserade spädningsserier. Nedanstående minsta hämmande koncentrationer (MIC) har fastställts för känsliga och resistenta bakterier:

Brytpunkter enligt EUCAST (Europeiska kommittén för resistensbestämning) (2014-01-01)

Patogen	känslig	resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l

<i>Staphylococcus spp.</i>	not ²	not ²
<i>Streptococcus</i> (grupp A, B, C, G)	not ³	not ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Streptokocker i viridansgruppen	≤ 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
PD/PK-brytpunkter (ej artrelaterade) ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Brytpunkter relaterade till högdosbehandling.
- 2 Slutsatser om stafylokockers cefalosporinkänslighet kan dras av känsligheten mot cefoxitin, förutom för ceftazidim, cefixim och ceftibuten som inte har brytpunkter och som inte ska användas för infektioner med stafylokocker.
- 3 Slutsatser om cefalosporinkänsligheten hos streptokock-grupperna A, B, C och G kan dras av känsligheten för benzympenicillin.
- 4 Isolat med MIC-värden över den känsliga brytpunkten är mycket sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering av och antimikrobiella känslighetstester på varje sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste isolatet skickas till ett referenslaboratorium. Innan det finns belägg för klinisk respons för bekräftade isolat med ovanstående MIC-värden ovanför den aktuella resistensbrytpunkten ska de rapporteras som resistenta.
- 5 Brytpunkterna gäller vid daglig intravenös dos på 2 g x 2 och en hög dos på minst 2 g x 3.

Känslighet

Förekomsten av resistens i separata bakteriestammar kan variera beroende på geografiskt område och tidpunkt, så vi rekommenderar att man inhämtar lokal information om känslighet för stammar innan man inleder behandlingen.

Cefepim verkar vanligtvis mot nedanstående mikroorganismer *in vitro* (status: december 2012).

Normalt känsliga arter
Grampositiva aerobes
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. penicillinresistenta stammar) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Gramnegativa aerobes
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Arter där resistens kan utgöra ett problem vid användning
Grampositiva aerobes
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Gramnegativa aerobes
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %

<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Naturligt resistenta arter
Grampositiva aerober
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistent)
Gramnegativa aerober
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerober
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Övriga
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Tillgängliga data saknas vid tidpunkten för publicering av denna tabell. Känslighet antas i primär litteratur, vetenskapliga standardverk och terapeutiska rekommendationer.
- + I minst ett område är resistensnivån högre än 50 %.
- % Stammar som producerar ESBL (betalaktamas med utvidgat spektrum) är alltid resistenta.
- ³ I öppenvårdssammanhang är resistensgraden <10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cefepims farmakokinetiska egenskaper är linjära mellan nivåerna 250 mg till 2 g intravenöst; de påverkas inte av behandlingstiden.

Absorption

Efter intravenös administrering av 2 g under 30 minuter till friska frivilliga personer var de högsta koncentrationerna i plasma (C_{max}) 126–193 µg/ml.

Distribution

Cefepim distribueras väl i kroppsvätskor och vävnader. Mellan nivåerna 250 mg till 2 g förändras den relativa vävnadsdistributionen av cefepim inte i relation till den administrerade dosen. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state är 18 l. Det finns ingen evidens för ackumulering hos friska studiepersoner som fått doser upp till 2 g intravenöst med 8 timmars intervall under 9 dagar. Proteinbindning i serum för cefepim är <19 % oberoende av serumkoncentrationer. Elimineringens halveringstid är i genomsnitt omkring 2 timmar.

Biotransformation

Cefepim metaboliseras i liten omfattning. Den primära metaboliten är N-metylpyrrolidinoxid, en tertiär amin, som svarar för omkring 7 % av dosen.

Eliminering

Genomsnittlig total kroppsclearance är 120 ml/min. Genomsnittlig njurclearance av cefepim är 110 ml/min, vilket visar att cefepim nästan enbart elimineras via njurmekanismer, huvudsakligen genom glomerulär filtrering. Omkring 85 % av dosen cefepim återfinns oförändrad i urinen, vilket leder till höga koncentrationer av cefepim i urin. Efter intravenös administrering av 500 mg cefepim kunde cefepim ej påvisas i plasma efter 12 timmar eller i urin efter 16 timmar.

Äldre:

Distribution av cefepim har testats på äldre män och kvinnor (> 65 år). Säkerheten och effekten för äldre patienter är jämförbar med den för vuxna, medan eliminationens halveringstid var något förlängd och

njurclearancevärdena var lägre hos äldre patienter. Dosjustering krävs vid samtidig nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt "Vuxna med nedsatt njurfunktion" och 4.4. Varningar och försiktighet "Äldre").

Pediatrisk population:

Farmakokinetiken vad gäller singeldos och flera doser cefepim har utvärderats hos patienter från 2 månader till 16 år som fått doser på 50 mg/kg via intravenös infusion; flera doser administrerades var 8:e eller 12:e timme under åtminstone 48 timmar.

De genomsnittliga koncentrationerna av cefepim i plasma efter den första dosen liknade dem i steady-state och en liten ackumulering observerades när de resterande doserna administrerades.

Värdena för övriga farmakokinetiska parametrar hos spädbarn och barn, bedömda både efter första dosen och i steady-state, skiljde sig inte åt oavsett dosintervall (var 12:e timme eller var 8:e timme). Det fanns inga skillnader mellan de farmakokinetiska värdena varken mellan patienter av olika åldrar eller mellan män och kvinnor.

Efter administrering av en intravenös singeldos var genomsnittlig total kroppsclearance 3,3 ml/min/kg och distributionsvolymen var 0,3 l/kg. Total genomsnittlig eliminationshalveringstid var 1,7 timmar. Den andel cefepim som återfanns oförändrad i urin var 60,4 % av administrerad dos och njurclearance var den huvudsakliga elimineringsvägen med ett genomsnittligt värde på 2,0 ml/min/kg.

Nedsatt njurfunktion:

Studier gjorda på försökspersoner med varierande grad av njurinsufficiens har visat på en signifikant förlängning av eliminationshalveringstiden. Det finns ett linjärt förhållande mellan individuell kroppsclearance och kreatininclearance hos personer med nedsatt njurfunktion.

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden hos dialyspatienter är 13 timmar (hemodialys) och 19 timmar för kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Vid administrering av singeldos på 1 g är cefepims kinetik oförändrad hos patienter med cystisk fibros och leverdysfunktion. Därför krävs ingen dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fastän inga långtidsstudier utförts på djur för att utvärdera karcinogen benägenhet har *in vivo*- och *in vitro*-tester visat att cefepim inte är genotoxiskt.

Djurstudier har visat att dagliga doser upp till 10 gånger större än rekommenderad dos för människor inte har några direkta eller indirekta skadliga effekter på reproduktion, embryonal utveckling/fosterutveckling, dräktighetens längd eller peri-/postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar med Cefepim MIP får **inte** blandas med någon av följande antibiotika: metronidazol, vankomycin, gentamicin, tobramycinsulfat och netilmicinsulfat på grund av att fysiskaliska eller kemiska inkompatibiliteter kan uppstå. Om samtidig behandling är indikerad måste sådana medel administreras separat.

Alla parenterala produkter ska inspekteras visuellt för lösa partiklar före administrering.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

27 månader

Hållbarhet för beredd lösning

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten hos den beredda lösningen är 2 timmar vid 25°C och 24 timmar vid 2-8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cefepim MIP 1 g levereras i 15 ml ofärgad injektionsflaska av typ I-glas förseglad med propp av bromobutylgummi och snäpplock, och innehåller ett vitt till svagt gult pulver.

Cefepim MIP 2 g levereras i 50 ml ofärgad injektionsflaska av typ II-glas förseglad med propp av bromobutylgummi och snäpplock.

Förpackningsstorlekar: förpackningar med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Beredning av lösning för intravenös injektion

Injektionsflaskans innehåll löses i 10 ml spädningsvätska enligt vad som anges i tabellen nedan. Beredd lösning injiceras långsamt under 3 till 5 minuter – antingen direkt i en ven eller direkt i kanylen på ett infusionsystem medan patienten får en infusion av kompatibel intravenös lösning.

Beredning av lösning för intravenös infusion

För intravenös infusion, rekonstituera 1 g eller 2 g cefepimlösning som angivits ovan för direkt intravenös administrering och tillsätt erforderad mängd av den resulterande lösningen till en behållare med en av de kompatibla intravenösa vätskorna (rekommenderad slutlig volym: omkring 40–50 ml). Den beredda lösningen ska administreras under ca 30 minuter.

Nedanstående tabell innehåller instruktioner för rekonstituering:

Dosering och administreringssätt	Tillsatt spädningsvätska [ml]	Slutlig volym [ml]	Koncentration (ungefär, i mg/ml)
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Nedanstående spädningsvätskor är lämpliga för beredning av lösningen:

- Vatten för injektionsvätskor
- Glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

Rekonstitueringen/spädningen ska äga rum under aseptiska förhållanden. Tillsätt rekommenderad volym av rekonstituerad lösning och skaka lätt tills injektionsflaskans innehåll lösts upp helt.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Se avsnitt 6.2 för inkompatibiliteter.

Inspektera injektionsflaskan före användning. Lösningen får endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Använd endast klara lösningar.

Liksom andra cefalosporiner kan cefepimlösningar få en gul till barnstensfärgad färg beroende på hur det förvaras. Detta har dock ingen negativ inverkan på produktens effekt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tyskland
Tfn: 0049 (0) 6842 9609 0
Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49550 (1 g)
49551 (2 g)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-01-22/2019-11-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-06-20