

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefepime Noramedia 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 1 g kefepiimiä kefepiimidihydrokloridimonohydraattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja nuoret

Kefepiimille herkkien patogeenien aiheuttamat infektiot:

- pneumonia
- vaikeat virtsatieinfektiot
- iho- ja pehmytkudosinfektiot
- kuumeen empiirinen hoito neutropeniapotilailla: Kefepiimi yksinään on tarkoitettu kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden empiiriseen hoitoon. Jos vaikeiden infektioiden riski on suuri (esimerkiksi potilaalle on tehty hiljattain luuydinsiirto tai hänellä on hypotensio hoidon alkaessa, pahanlaatuinen verisairaus tai vaikea tai pitkittynyt neutropenia), yhden mikrobilääkkeen käyttö yksinään ei ehkä ole asianmukaista. Kefepiimin tehosta ainoana lääkkeenä näiden potilaiden hoidossa ei ole riittävästi tutkimustietoa.
- vaikeat/komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot, mukaan lukien peritoniitti ja sappirakon tulehdus

Lapset (2 kk - 12 vuotta)

Kefepiimille herkkien patogeenien aiheuttamien infektioiden hoitoon:

- vaikea pneumonia
- vaikeat virtsatieinfektiot
- iho- ja pehmytkudosinfektiot
- kuumeen empiirinen hoito neutropeniapotilailla:

Kefepiimi yksinään on tarkoitettu kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden empiiriseen hoitoon. Jos vaikeiden infektioiden riski on suuri (esimerkiksi potilaalle on tehty hiljattain luuydinsiirto tai hänellä on hypotensio hoidon alkaessa, pahanlaatuinen verisairaus tai vaikea tai pitkittynyt neutropenia), yhden mikrobilääkkeen käyttö yksinään ei ehkä ole asianmukaista.

Kefepiimin tehosta ainoana lääkkeenä näiden potilaiden hoidossa ei ole riittävästi tutkimustietoa.

- bakteerimeningiitti

Antibakteeristen lääkeaineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet pitää ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Cefepime Norameda voidaan antaa laskimoon tai lihakseen. Annostus ja antotapa määräytyvät infektion vaikeusasteen, patogeenin herkkyyden, munuaistoiminnan ja potilaan yleiskunnon perusteella.

Valmisteen anto laskimoon on suositeltavampi vaihtoehto potilaille, joilla on vaikea tai hengenvaarallinen infektio, varsinkin jos potilas on vaarassa joutua sokkiin.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa laskimoon tai lihakseen.

Annostus

Aikuiset ja yli 40 kg painavat lapset, joiden munuaisten toiminta on normaalia

Seuraavassa taulukossa annetaan annossuosituksot aikuisille yli 40 kg painaville lapsille, joiden munuaisten toiminta on normaalia:

Suosittelu annostusohjelma aikuisille yli 40 kg painaville lapsille, joiden munuaisten toiminta on normaalia *		
Infektion vaikeusaste	Annos ja antoreitti	Antotiheys
Lievä tai keskivaikea virtsatieinfektio	500 mg – 1 g laskimoon tai lihakseen	12 tunnin välein
Lievä tai keskivaikea infektio pois lukien virtsatieinfektio	1 g laskimoon tai lihakseen	12 tunnin välein
Vaikeat infektiot	2 g laskimoon	12 tunnin välein
Hyvin vaikeat tai hengenvaaralliset infektiot	2 g laskimoon	8 tunnin välein

*Tavanomainen hoidon kesto on 7-10 päivää; vaikeissa infektioissa voidaan tarvita pidempää hoitoa.

Kuumeen empirisessä hoidossa neutropeniapotilailla hoidon kesto on yleensä vähintään 7 päivää tai kunnes neutropenia lievenee.

Pediatriset potilaat, joiden munuaistoiminta on normaalia

Pneumonia, virtsatieinfektiot, iho- ja pehmytkudosinfektiot:

Potilaat > 2 kk – enintään 12 vuotta, joiden painon on \leq 40 kg: 50 mg/kg 12 tunnin välein 10 vuorokauden ajan. Vaikeissa infektioissa annos voidaan antaa 8 tunnin välein.

Sepsis, aivokalvotulehdus, tuntemattomasta syystä johtuvan kuumeen hoito neutropeniapotilailla: Potilaat > 2 kk - enintään 12 vuotta, joiden paino on \leq 40 kg: 50 mg/kg 8 tunnin välein 7– 10 vuorokauden ajan.

Alle 2 kuukauden ikäisten lasten hoidosta on vain vähän kokemusta. Sen perusteella, mitä kokemuksia on saatu annoksella 50 mg/kg, ja farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella ikäryhmässä >2 kk, suositeltu annos 1–2 kuukauden ikäisille potilaille on 30 mg/kg 12 tai 8 tunnin välein. Annos 50 mg/kg >2 kuukauden ikäisille potilaille ja annos 30 mg/kg 1–2 kuukauden ikäisille potilaille vastaavat aikuisten 2 g annosta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti Cefepime Noramedan annon aikana.

Lapsille, joiden paino on >40 kg, voidaan noudattaa aikuisten annostusohjeita. Yli 12-vuotiaille lapsille, joiden paino on <40 kg, pitää noudattaa nuorempia lapsia koskevia suosituksia. Annostus lapsille ei saa ylittää aikuisten enimmäisvuorokausiannosta (2 g 8 tunnin välein). Lihakseen annettavista injektioista on vain vähän kokemusta lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta aikuisilla

Mikäli potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, hitaampi eliminoituminen munuaisten kautta on kompensoitava muuttamalla Cefepime Noramedan annostusta. Lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa Cefepime Noramedan suositeltu aloitusannos on sama kuin potilaille, joilla munuaisten toiminta on normaalia. Alla olevassa taulukossa on esitetty kefepiimin suositeltu ylläpitoannos aikuispotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Suositeltu ylläpitoannos			
	Hyvin vaikea tai hengenvaarallinen infektio	Vaikea infektio	Lievä tai keskivaikea infektio virtsatieinfektio pois lukien	Lievä tai keskivaikea virtsatieinfektio
> 50	Tavanomainen annos, ei muutostarvetta			
	2 g 8 tunnin välein	2 g 12 tunnin välein	1 g 12 tunnin välein	500 mg 12 tunnin välein
30–50	2 g 12 tunnin välein	2 g 24 tunnin välein	1 g 24 tunnin välein	500 mg 24 tunnin välein
11–29	2 g 24 tunnin välein	1 g 24 tunnin välein	500 mg 24 tunnin välein	500 mg 24 tunnin välein
≤10	1 g 24 tunnin välein	500 mg 24 tunnin välein	250 mg 24 tunnin välein	250 mg 24 tunnin välein
Hemodialyysi*	500 mg 24 tunnin välein	500 mg 24 tunnin välein	500 mg 24 tunnin välein	500 mg 24 tunnin välein

* Farmakokineettinen mallitus osoittaa, että annostusta on pienennettävä näitä potilaita hoidettaessa.

Samanaikaisesti hemodialyysihoitoa saaville potilaille on annettava kefepiimiä seuraavasti: 1 gramman kyllästysannos kefepiimihoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 500 mg/vrk kaikissa muissa infektioiden paitsi kuumeisessa neutropeniassa, jossa annostus on 1 g/vrk. Dialyysipäivinä kefepiimi on annettava dialyysin jälkeen. Mikäli mahdollista, kefepiimi on annettava joka päivä samaan aikaan.

Dialyysipotilaat

Hemodialyysihoitoa saavilla potilailla noin 68 % kehon kokonaiskefepiimimäärästä eliminoituu 3 tunnin dialyysijakson aikana.

Jatkuvassa ambulatorisessa peritonealidialyysissä kefepiimiä voidaan antaa samoilla annoksilla (500 mg, 1 g, 2 g infektiön vakavuuden mukaan) kuin potilaille, joiden munuaistoiminta on normaalia, mutta valmistetta annetaan 48 tunnin välein.

Korkeintaan 12-vuotiaat lapset, joiden paino on ≤40 kg ja joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska kefepiimi erittyy lapsilla pääasiassa virtsan mukana (ks. kohta 5.2), Cefepime Noramedan annoksen muuttamista on harkittava myös <12 vuotiaille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Annos 50 mg/kg (2 kuukauden – 12 vuoden ikäisille potilaille) ja annos 30 mg/kg (1–2 kuukauden ikäisille potilaille) vastaavat aikuisten 2 g annosta. Tämän vuoksi suositellaan annosvälin pidentämistä ja/tai annoksen pienentämistä samalla tavoin kuin aikuisille seuraavien taulukoiden mukaan.

Suosittu annostusohjelma lapsille 2 kk – enintään 40 kg (yleensä korkeintaan 12-vuotiaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä):

Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Kefepiimin kerta-annos (mg/kg) ja antoväli	
	Vaikeat infektiot: - pneumonia - komplisoituneet virtsatieinfektiot	Hyvin vaikeat infektiot: - sepsis - kuumeen empirinen hoito neutropeniapotilailla
> 50	50 mg/kg 12 tunnin välein (ei tarvetta annosmuutokseen)	50 mg/kg 8 tunnin välein (ei tarvetta annosmuutokseen)
30–50	50 mg/kg 24 tunnin välein	50 mg/kg 12 tunnin välein
11–29	25 mg/kg 24 tunnin välein	50 mg/kg 24 tunnin välein

≤10	12,5 mg/kg 24 tunnin välein	25 mg/kg 24 tunnin välein
-----	-----------------------------	---------------------------

Suosittelun annostusohjelma 1-2 kuukauden ikäisille lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

	Kefepiimin kerta-annos (mg/kg) ja antoväli	
Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Vaikeat infektiot: - pneumonia - komplisoituneet virtsatieinfektiot	Hyvin vaikeat infektiot: - sepsis - kuumeen empiirinen hoito neutropeniapotilailla
> 50	30 mg/kg 12 tunnin välein (ei tarvetta annosmuutokseen)	30 mg/kg 8 tunnin välein (ei tarvetta annosmuutokseen)
30–50	30 mg/kg 24 tunnin välein	30 mg/kg 12 tunnin välein
11–29	15 mg/kg 24 tunnin välein	30 mg/kg 24 tunnin välein
≤10	7,5 mg/kg 24 tunnin välein	15 mg/kg 24 tunnin välein

Maksan vajaatoimintaa sairastavat aikuiset

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, annostusta on muutettava munuaistoiminnan mukaan, koska iäkkäät voivat olla herkempiä suuremmille kefepiimialtistuksille (ks. kohta 4.4).

Antotapa

I.v. injektiona käyttövalmis liuos injisoidaan hitaasti 3 - 5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai suoraan infuusiojärjestelmän kanyyliin samalla, kun potilas saa yhteensopivaa laskimoon annettavaa nestettä.

Laskimoinfuusiota varten käyttövalmis liuos lisätään laskimoon annettavaan nesteeseen ja annetaan noin 30 minuutin kuluessa.

I.m. injektiona käyttövalmis liuos annetaan isoon lihakseen (esim. pakaralan yläneljännekseen).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kefalosporiinantibiooteille tai beetalaktaamiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on penisilliiniallergia, on varauduttava mahdollisiin ristireaktioiden oireisiin. Cefepime Noramedan sisältämän l-arginiinin vuoksi, valmistetta ei saa käyttää, jos potilas on yliherkkä l-arginiinille tai jos hänellä on asidoosi. Varovaisuutta on noudatettava hyperkalemian varalta.

Valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on esiintynyt allergiaa, erityisesti lääkeallergiaa, tai joilla on keuhkoastma, nokkosihottuma tai heinänuha.

Jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriöitä, kuten munuaisten vajaatoiminnasta johtuva vähentynyt virtsan erityys (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) tai muita munuaisten toimintaa heikentäviä sairauksia, Cefepime Noramedan annosta on säädettävä vähentyneen munuaiseliminaation kompensoimiseksi. Kefepiimin ylläpitoannostusta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska tavanomaiset annokset voivat johtaa suuriin ja pitkittyneisiin seerumin antibioottipitoisuuksiin. Jatkohoitoannos on määritettävä munuaisten vajaatoiminnan asteen, infektion vaikeusasteen ja aiheuttajamikrobien herkkyuden perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu vakavia häiritseviä vaikutuksia, kuten korjautuva enkefalopatia (tajunnan häiriö, kuten sekavuus, aistiharhat, stupor ja kooma), myoklonus, kouristuskohtaukset (myös ei-konvulsivinen status epilepticus) ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.8). Useimmat näistä esiintyivät potilailla, joilla munuaisten toiminta oli heikentynyt ja jotka saivat Cefepime Noramedaa suositellun tason ylittävänä annoksina.

Yleensä neurotoksiset oireet korjautuivat kefepiimihoidon lopettamisen ja/tai hemodialyysin jälkeen, mutta joissakin tapauksissa ne johtivat kuolemaan.

Kuten lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös Cefepime Noramedan käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan pseudomembranoottiseen koliittiin. *C. difficile* -ripulia on epäiltävä aina kun potilaalla esiintyy ripulia antibioottilääkityksen jälkeen. Huolellinen anamneesi on välttämätön, sillä on todettu, että *C. difficile* -ripulia voi esiintyä jopa yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkityksestä. Jos *C. difficile* -ripulia epäillään tai se on varmistettu, meneillään oleva antibioottilääkitys pitää heti lopettaa, ellei sitä ole suunnattu *C. difficile* -infektiota vastaan.

Kuten muidenkin beetalaktaamiantibioottien kohdalla, potilaan yliherkkyyshanamneesi kefepiimille, kefalosporiineille, penisilliineille tai muille lääkeaineille on huolellisesti selvitettävä ennen kefepiimihoidon aloittamista. Jos potilaalla on penisilliiniallergia, ristiallergian oireiden varalta on syytä olla valppaana (ks. kohta 4.3). Jos allerginen reaktio kefepiimille ilmenee, hoito on keskeytettävä. Vaikeat yliherkkyysoireet vaativat välitöntä hoitoa.

Kuten muidenkin antibioottien kohdalla, Cefepime Norameda saattaa myös aiheuttaa epäherkkien mikroorganismien kasvua. Jos hoidon aikana ilmenee superinfektioita, asianmukaisiin hoitotoimiin on ryhdyttävä.

Munuaisten toimintaa on seurattava tarkkaan, jos samanaikaisesti Cefepime Noramedan kanssa annetaan mahdollisesti munuaistoksisia lääkkeitä, kuten aminoglykosidit tai voimakkaat diureetit. Hapto-emäspainoa on seurattava.

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa yli 6 400 aikuispotilasta sai kefepiimihoitoa. Näistä 35 % oli yli 65-vuotiaita ja 16 % yli 75-vuotiaita. Turvallisuus ja teho iäkkäillä vastasivat muilla aikuispotilailla todettua turvallisuutta ja tehoa, kun käytettiin tavanomaisia aikuisten annoksia, eikä potilaalla ollut häiriöitä munuaisten toiminnassa.

Nuorempiin potilaisiin verrattuna eliminaation puoliintumisaika on jonkin verran pidentynyt ja munuaispuhdistuma pienentynyt. Annosta on muutettava, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.2).

Koska kefepiimi erittyy pääasiassa munuaisteitse, toksisten vaikutusten vaara on suurempi, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriöitä.

Koska munuaisten vajaatoiminta on iäkkäillä potilailla todennäköisempää, annos on valittava erityisen huolellisesti ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava (ks. kohta 4.8 ja 5.2).

Vaikeita häiritseviä vaikutuksia on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöistä kärsivillä iäkkäillä potilailla, joiden kefepiimiannosta ei säädetty. Häiritseviksi vaikutuksina esiintyi korjautuvaa enkefalopatiaa (tajunnan häiriö, kuten sekavuus, aistiharhat, stupor ja kooma), myoklonus, kouristuskohtaukset (myös ei-konvulsivinen status epilepticus) ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Harvinaisissa tapauksissa Coombsin koe voi antaa virheellisen positiivisen tuloksen kefepiimihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Ei-entsymaattiset menetelmät virtsan glukoosin määrittämiseen voivat myös antaa virheellisen positiivisen tuloksen. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos samanaikaisesti käytetään loopdiureetteja tai aminoglykosideja.

4.6 Fertiliti, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys ja raskaus

Kefepiimin käytön turvallisuutta raskaana olevilla naisilla ei ole osoitettu.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole tullut esiin suoria tai epäsuoria reproduktiotoksisuuteen viittaavia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Cefepime Noramedaa ei saa käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä kefepiimihoidoa.

Imetys

Vaikutuksia imeväiseen ei ole odotettavissa, koska rintamaitoon erittyvät kefepiimipitoisuudet ovat hyvin pieniä.

Imettävien äitien on kuitenkin pumpattava maito ja hävitettävä se hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinryhmittäin MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen, ja ne on jaettu oireiden yleisyyden mukaan seuraaviin luokkiin: hyvin yleinen ($\leq 1/10$), yleinen ($\leq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\leq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\leq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
Infektiot	Melko harvinainen	Suun kandidiaasi, emättimen infektiot
	Harvinainen	Kandidiaasi
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Positiivinen Coombsin koe
	Yleinen	Pidentynyt protrombiiniaika, pidentynyt partiaalinen tromboplastiniaika, anemia, eosinofilia
	Melko harvinainen	Trombosytopenia, leukopenia, neutropenia
	Tuntematon	Aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
	Tuntematon	Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Väärät positiiviset virtsan glukoosikokeet

<i>Psykkiset häiriöt</i>	Tuntematon	Sekavuustila, aistiharhat
<i>Hermosto</i>	Melko harvinainen	Päänsärky
	Harvinainen	Kouristukset, parestesiat, makuhäiriöt, huimaus
	Tuntematon	Kooma, stupor, enkefalopatia, tajunnan häiriö, myoklonus
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	flebiitti/tromboflebiitti injektiokohdassa
	Harvinainen	Vasodilataatio
	Tuntematon	Verenvuoto*
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Harvinainen	Hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen	Ripuli
	Melko harvinainen	Koliitti (myös pseudomembranoottinen koliitti), pahoinvointi, oksentelu
	Harvinainen	Vatsakipu, ummetus
	Tuntematon	Ruoansulatuskanavan vaivat
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleinen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut veren bilirubiiniarvo
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	Yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Punoitus, nokkosihottuma, kutina
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, erythema multiforme*
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Melko harvinainen	Kohonnut veren ureapitoisuus, kohonnut veren kreatiniiniarvo
	Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta, toksinen nefropatia*
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Harvinainen	Kutina sukupuolielinten alueella
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleinen	Infuusiokohdan reaktio, pistoskohdan kipu ja tulehdus
	Melko harvinainen	Kuume
	Harvinainen	Vilunväristykset
<i>Tutkimukset</i>	Yleinen	Kohonnut alkalinen fosfataasiarvo

* Tätä häirtavaikutusta pidetään yleisenä luokkavaikutuksena.

Cefepime Noramedan turvallisuusprofiili vauvoilla, pikkulapsilla ja lapsilla oli samanlainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu kefepiimistä johtuva häirtavaikutus oli ihottuma.

Epäillyistä häirtavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Vakavissa yliannostustapauksissa, erityisesti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, hemodialyysistä on apua kefepiimin poistamisessa elimistöstä, mutta peritoneaalidialyysistä ei ole hyötyä. Tahatonta yliannostusta on esiintynyt annettaessa suuria annoksia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.1 ja 4.4). Yliannostusoireita ovat enkefalopatia (tajunnan häiriö, kuten sekavuus, aistiharhat, stupor ja kooma), myoklonus, kouristuskohtaukset ja neuromuskulaaristen toimintojen kiihtyminen (ks. kohta 4.8).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut beetalaktaamiantibiootit, neljännen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DE01

Vaikutusmekanismi

Kefepiimin bakterisidinen aktiivisuus perustuu bakteerin soluseinän synteesin estoon (kasvuvaiheessa), mikä johtuu penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP), kuten transseptidaasien, inhibitiosta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Bakterisidisen vaikutuksen tehokkuus riippuu ajasta, jolloin pitoisuus seerumissa on yli patogeenin MIC-arvon (minimal inhibitory concentration).

Resistenssimekanismi

Kefepiimiresistenssin mekanismeja voivat olla:

Beetalaktamaasien aiheuttama inaktivaatio. Tietyt beetalaktamaasit voivat hydrolysoida kefepiimin. Tällaisia ovat varsinkin laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL), joita esiintyy esim. *Escherichia coli* tai *Klebsiella pneumoniae* -kannoilla.

Penisilliiniä sitovien proteiinien vähentynyt affiniteetti kefepiimille: *Pneumococcus*- ja *Streptococcus*-bakteerien hankittu resistenssi perustuu jo olemassa olevan penisilliiniä sitovan proteiinin muuntumiseen mutaation seurauksena. Vastakohtana tälle mekanismille, metisilliini-(oksailliini-)resistentillä stafylokokilla resistenssi johtuu uuden penisilliiniä sitovan proteiinin muodostumisesta, jonka affiniteetti keftriaksonille on vähentynyt.

Kefepiimin riittämätön kulkeutuminen gram-positiivisten bakteerien uloimman solukalvon läpi niin, että penisilliiniä sitovan proteiinin inhibiatio on epätäydellistä.

Kuljetus(pumppu)mekanismi, joka aktiivisesti kuljettaa kefepiimin ulos bakteerisolusta.

Kefepiimin ja muiden kefalosporiinien ja penisilliinien välillä esiintyy osittaista tai täydellistä ristiresistenssiä.

Raja-arvot

Kefepiimin herkkyystestaus tehdään yleisellä laimennusmenetelmällä. Seuraavat MIC-arvot saatiin herkille ja resistentille bakteereille:

EUCASTin (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) raja-arvot

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
-----------	--------	-------------

Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 8 mg/ml
Pseudomonas aeruginosa	≤ 8 mg/l	> 8 mg/ml
Staphylococcus spp.*	-----*	-----*
Streptococcus spp. (Ryhmät A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/ml
Streptococcus pneumoniae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/ml
Haemophilus influenzae	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/ml
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/ml
Ei-lajispesifiset raja-arvot **	≤ 4 mg/l	> 8 mg/ml

* Stafylokokkien herkkyys on määritelty oksasilliinin testitulosten perusteella. Metisilliini (Oksasilliini)-herkät stafylokokit ovat vastustuskykyisiä kefalosporiineille.

** Perustuu lähinnä farmakokinetiikkaan seerumissa

Herkkyys

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys kussakin mikrobilajissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen. Paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos kefepiimin hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen.

Varsinkin tapauksissa, joissa infektio on vakava tai hoito on epäonnistunut, on pyrittävä tekemään mikrobiologinen diagnoosi, mukaan lukien bakteerin tunnistus ja herkkyysmäärittäminen.

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit
<i>Staphylococcus aureus</i> (penisilliinille herkkä) ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (mukaan lukien penisilliinille herkät lajit)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> ^o
<i>Haemophilus influenzae</i> ^o
<i>Klebsiella oxytoca</i> ^o
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ^o
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{#1}
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ⁺
Luontaisesti resistentit kannat
Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)
Anaerobiset mikro-organismit
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Muut mikro-organismit
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^o Taulukon julkaisuajankohtana ajantasaista tietoa ei ollut saatavilla. Peruskirjallisuudessa, oppikirjoissa ja hoitosuosituksissa herkkyys on odotettavissa.

⁺ Resistenssi vallitsevuus on yli 50 % vähintään yhdellä alueella.

[#] Tehohoitoyksiköissä resistenssin vallitsevuus on >10 %.

[%] Laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) tuottavat kannat ovat aina resistentteja.

³ Avohoidossa resistenssin vallitsevuus on <10 %.

¹ Tiettyjen potilasryhmien isolaateilla, kuten kystistä fibroosia sairastavilla, resistenssin vallitsevuus on >10 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Kefepiimin farmakokineettiset ominaisuudet ovat lineaariset annosvälillä 250 mg - 2 g i.v. ja 500 mg - 2 g i.m.; hoidon kestolla ei ole vaikutusta niihin.

Imeytyminen

Kefepiimi imeytyy lähes täydellisesti lihakseen annon jälkeen.

Terveille vapaaehtoisille laskimoon 30 minuutin kuluessa annetun 2 g:n annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 126 - 193 $\mu\text{g/ml}$ ja annettaessa sama annos lihakseen 57,5 $\mu\text{g/ml}$.

Jakautuminen

Kefepiimi jakautuu hyvin kehon nesteisiin ja kudoksiin.

Annosvälillä 250 mg - 2 g kefepiimin suhteellinen jakautuminen kudoksiin ei vaihtele annetun annoksen mukaan. Keskimääräinen tilavuus vakaassa tilassa on 18 litraa. Kertymisestä ei ilmennyt näyttöä terveillä koehenkilöillä, jotka saivat enintään 2 g laskimoon 8 tunnin välein 9 vuorokauden ajan.

Seerumin proteiineihin sitoutumisaste on $< 19\%$. Se ei ole riippuvainen seerumin pitoisuuksista.

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

Biotransformaatio

Kefepiimi metaboloituu vain vähäisessä määrin. Pääasiallisin metaboliitti virtsassa on N-metyylipyrrolidonioksidi, tertiääriamiini, jonka osuus annoksesta on vain noin 7%.

Eliminaatio

Elimistön keskimääräinen kokonaispuhdistuma on 120 ml/min. Kefepiimin keskimääräinen munuaispuhdistuma on 110 ml/min, mikä osoittaa, että kefepiimi eliminoituu lähes kokonaan munuaisteitse, lähinnä glomerulussuodatuksessa. Noin 85 % kefepiimistä eliminoituu muuttumattomana vaikuttavana aineena virtsaan, minkä vuoksi virtsan kefepiimipitoisuus on suuri. Laskimoon annetun 500 mg:n kefepiimiannoksen jälkeen kefepiimiä ei ollut havaittavia pitoisuuksia plasmassa 12 tunnin kuluttua eikä virtsassa 16 tunnin kuluttua.

Iäkkäät potilaat

Kefepiimin jakautumista on tutkittu iäkkäillä mies- ja naispotilailla (> 65 vuotta).

Turvallisuus ja teho olivat samaa luokkaa kuin muilla aikuisilla, mutta iäkkäillä elimination puoliintumisaika oli hieman pidempi ja munuaispuhdistuma heikentynyt. Annosta on muutettava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2. "*Munuaisten vajaatoiminta aikuisilla*" ja 4.4. "*Iäkkäät potilaat*").

1 g:n kerta-annoksen jälkeen kefepiimin kinetiikka ei muutu potilailla, joilla on kystinen fibroosi ja maksan vajaatoiminta. Annosta ei siten tarvitse muuttaa.

Lapset

Kefepiimin farmakokinetiikkaa on tutkittu 2 kk – 16 vuoden ikäisillä potilailla. Potilaat saivat kerta-annoksia 50 mg/kg (i.v. infuusiona tai i.m. injektiona) tai toistuvia 50 mg/kg annoksia 8 tai 12 tunnin välein vähintään 48 tunnin ajan.

Imeytyminen: Kefepiimin keskimääräinen hyötyosuus oli 82 % lihakseen annetun injektion jälkeen.

Jakautuminen: Plasman keskimääräinen kefepiimipitoisuus kyllästysannoksen jälkeen oli samanlainen kuin vakaassa tilassa. Lievää kertymistä havaittiin vain toistuvassa annostelussa. Vakaassa tilassa lihakseen annon jälkeen plasman keskimääräinen pitoisuus oli 68 $\mu\text{g/ml}$ ja se saavutettiin keskimäärin 0,75 tunnin kuluttua. Lihakseen annon jälkeen keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus oli 6,0 $\mu\text{g/ml}$ 8 tunnin kuluttua.

Eliminaatio: Kerta-annoksen jälkeen (i.v.) keskimääräinen elimistön puhdistuma oli 3,3 ml/min./kg ja keskimääräinen jakautumistilavuus oli 0,3 l/kg. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 1,7 tuntia. 60,4 % annoksesta todettiin muuttumattomana virtsasta. Kefepiimi erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja keskimääräinen munuaispuhdistuma on 2,0 ml/min/kg.

Muut farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset pikkulapsilla ja lapsilla kyllästysannoksen jälkeen ja vakaassa tilassa annettaessa valmistetta 12 tai 8 tunnin välein. Farmakokineettisiä eroja ei havaittu eri-ikäisten lasten välillä (2 kk - 12 vuotta) eikä sukupuolten välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimukset eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat osoittaneet, että eliminaation puoliintumisaika pitenee merkitsevästi munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla elimistön kokonaispuhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on lineaarinen yhteys. Dialyysipotilailla (hemodialyysi tai jatkuva ambulatoorinen peritoneaalidialyysi) puoliintumisaika on 13 - 19 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Pitkäaikaiseläintutkimuksia ei ole tehty karsinogeenisuuden arvioimiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Cefepime Norameda -nesteitä ei saa sekoittaa metronidatsolia, vankomysiinia, gentamysiiniä, tobramysiinisulfaattia tai netilmisiinisulfaattia sisältäviin nesteisiin fysikaalisen tai kemiallisen yhteensopimattomuuden takia. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, jokainen näistä antibiooteista annetaan erikseen.

Jos liuos tai säiliö sen sallii, parenteraaliset valmisteet on aina tutkittava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antoa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

21 kuukautta.

Käyttövalmis tuote:

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei mikrobikontaminaation riski ole pois suljettu käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä.

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 12 tuntia 20 - 25 °C:ssa tai 24 tuntia enintään 2 - 8 °C:ssa. Muut käyttöaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Myyntipakkaus: Säilytä alle 30 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Cefepime Norameda 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine on pakattu lasiseen (tyypin III lasia) kerta-annoksen sisältävään injektiopulloon, jossa on elastomeerisuljin ja flip-off-korkki.

Pakkauskoot: 1, 10 tai 50 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Anto laskimoon:

Annettaessa injektio suoraan laskimoon ampullin sisältö liuotetaan 5 tai 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, 5-prosenttista glukoosi-injektio-liuosta tai 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektio-liuosta alla olevan taulukon mukaan. Valmis liuos injisoidaan hitaasti 3–5 minuutin kuluessa joko suoraan laskimoon tai suoraan infuusiojärjestelmän kanyyliin samalla kun potilas saa yhteensopivaa laskimoon annettavaa nestettä.

Laskimoinfuusiota varten kuiva-aine liuotetaan yllä kuvatulla tavalla. Tarvittava määrä käyttövalmista liuosta lisätään infuusiosäiliöön yhteensopivan laskimoon annettavan nesteen kanssa.

Cefepime Norameda on käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yhteensopiva seuraavien infuusioliuosten kanssa: steriili injektionesteisiin käytettävä vesi, 0,9-prosenttinen natriumkloridi-injektioneste, 5-prosenttinen glukoosi-injektio-liuos, 10-prosenttinen glukoosi-injektio-liuos, M/6 natriumlaktaatti-injektioneste, 5 % glukoosin ja 0,9 % natriumkloridin yhdistelmä, Ringerin laktaattiliuoksen ja 5 % glukoosin yhdistelmä sekä Ringerin laktaattiliuos. Käyttövalmis liuos säilyy enintään 1 tunnin 20–26 °C:ssa, kun se sekoitettu yhteensopivan infuusioliuoksen kanssa.

Anto lihakseen

Seuraavia liuksia käytetään Cefepime Noramedan käyttövalmiiksi saattamiseen: injektionesteisiin käytettävä vesi, 0,9-prosenttinen natriumkloridi-injektio-liuos, 5-prosenttinen glukoosi-injektio-liuos. Vaikka Cefepime Norameda voidaan valmistaa myös 0,5-prosenttiseen tai 1-prosenttiseen lidokaiiniliuokseen, tätä ei yleensä suositella, sillä anto lihakseen ei juuri aiheuta kipua. Jos käyttövalmiiksi saattamisessa on käytetty lidokaiinia, valmis liuos on annettava välittömästi.

Seuraavassa taulukossa on ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen:

Vahvuus	Liutinmäärä (ml)	Saatu tilavuus (ml)	Pitoisuus (noin mg/ml)
0,5 g i.v.	5,0	5,7	90
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160
0,5 g i.m.	1,5	2,2	230
1 g i.m.	3,0	4,4	230

Valmis liuos tulisi antaa 30 min kestoisena infuusiona.

Katso yhteensopimattomuudet kohdasta 6.2.

Tarkista injektiopullo ennen käyttöä. Valmistetta voi käyttää vain, jos liuoksessa ei ole hiukkasia.

Vain kirkkaita liuoksia saa käyttää.

Kuten muut kefalosporiinit, kefepiimiliuoksen väri saattaa tummentua säilytyksen aikana säilytysolosuhteista riippuen; kuitenkin valmisteen teho pysyy muuttumattomana.

Hävittäminen:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UAB Norameda
Meistrų 8A, LT-02189 Vilna
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30349

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.12.2019