

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cefepim MIP Pharma 1 g injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Cefepim MIP Pharma 2 g injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cefepim MIP Pharma 1 g injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten:  
Kukin pullo sisältää kefepiimidihydrokloridimonohydraattia vastaten 1 g kefepiimia.

Cefepim MIP Pharma 2 g injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten:  
Kukin pullo sisältää kefepiimidihydrokloridimonohydraattia vastaten 2 g kefepiimia.

Katso apuaineiden luettelo kohdasta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.  
Valmiin liuoksen pH-arvo on 4,0–7,0.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Cefepim MIP Pharma -valmistetta käytetään jäljempänä mainittujen, kefepiimille herkkien patogeenien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

*Aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla (ruumiinpaino  $\geq 40$  kg):*

- keuhkokuume
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- peritoniitti, joka liittyy jatkuvaan peritoneaalidialyysiin (CAPD)

*Aikuisilla:*

- akuutit sappitietulehdukset

*Lapsilla (2 kk – 12 vuotta, ruumiinpaino  $\leq 40$  kg):*

- keuhkokuume
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)
- bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus (katso kohta 4.4)

Hoidettaessa bakteremiaa, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektiosta.

Kefepiimia voidaan käyttää aikuisilla, nuorilla ja lapsilla (2 kk – 12 vuotta) sellaisen kuumeisen neutropeenian empiiriseen hoitoon, jonka epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta. Ei sovellu välttämättä antimikrobiseen monoterapiaan potilailla, joilla on suuri riski saada vaikeita infektiota (esim. potilaat, joille on äskettäin tehty luuydinsiirto, potilaat, joilla on hypotension oireita, pahanlaatuinen verisairaus tai vaikea tai pitkittynyt neutropenia). Kefepiimin tehokkuudesta monoterapiana kyseisillä potilailla ei ole riittävästi näyttöä. Yhdistelmähoito aminoglykosidi- tai glykopeptidiantibioottien kanssa voi olla järkevä, mutta potilaan yksilöllinen riskiprofiili on otettava huomioon.

Kefepiimin kanssa on käytettävä muita antibakteerisia aineita, mikäli sen vaikutus ei ulotu kaikkiin mahdollisiin aiheuttaviin bakteereihin.

Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Liuoksen valmistamisen jälkeen kefepiimia voidaan antaa laskimoon hitaana injektiona 3–5 minuutin ajan tai lyhyenä infuusiona noin 30 minuutin ajan.

Annostus ja antotapa määritetään infektion luonteen ja vaikeuden, patogeenin herkkyyden, munuaisten toiminnan ja potilaan yleiskunnon perusteella.

### Annostus potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti:

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret (ruumiinpaino yli 40 kg):*

Yksittäiset annokset ja annostusväli	
<i>Vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• bakteremia</li><li>• keuhkokuume</li><li>• komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)</li><li>• akuutit sappitietulehdukset</li></ul>	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• komplisoituneet vatsansisäiset infektiot</li><li>• kuumeisen neutropenian empiirinen hoito</li></ul>
2,0 g 12 tunnin välein	2,0 g 8 tunnin välein

*Imeväiset ja lapset, joiden munuaiset toimivat normaalisti (1 kk – 12 vuotta ja/tai ruumiinpaino ≤ 40 kg)*

Yksittäiset annokset (mg/painokilo), annostusväli ja hoidon kesto		
	<i>Vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• keuhkokuume</li><li>• komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)</li></ul>	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• bakteremia</li><li>• bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus</li><li>• kuumeisen neutropenian empiirinen hoito</li></ul>
<i>Yli 2 kk:n ikäiset lapset, ruumiinpaino ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg 12 tunnin välein <i>Vaikeammat infektiot:</i> 50 mg/kg 8 tunnin välein, 10 päivän ajan	50 mg/kg 8 tunnin välein, 7–10 päivän ajan
<i>Imeväiset (1 kk – alle 2 kk):</i>	30 mg/kg 12 tunnin välein <i>Vaikeammat infektiot:</i> 30 mg/kg 8 tunnin välein, 10 päivän ajan	30 mg/kg 8 tunnin välein, 7–10 päivän ajan

Kokemukset käytöstä alle 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä ovat suppeat. Annostussuositukset 30 mg/kg 12 tai 8 tunnin välein on johdettu yli 2 kuukauden ikäisten lasten farmakokineettisistä tiedoista, ja niiden katsotaan sopivan imeväisille 1 kuukauden ikäisistä alle 2 kuukauden ikäisiin.

Lapsille, jotka painavat yli 40 kg, sopivat aikuisille tarkoitetut annostussuositukset.

Yli 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat alle 40 kg, sopivat nuoremmille potilaille (ruumiinpaino < 40 kg) tarkoitetut annostussuositukset.

Suurinta suositeltua aikuisille tarkoitettua päiväannosta (2 g 8 tunnin välein) ei saa ylittää.

### Annostus potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, kefepiimiannosta on muutettava vastaamaan sen hitaampaa eliminaatiota elimistöstä.

*Aikuiset ja nuoret (yli 12 vuotta ja ruumiinpaino yli 40 kg):*

Potilaille, joilla on lievä tai kohtuullinen munuaisten vajaatoiminta, alkuannokseksi suositellaan 2,0 g kefepiimia.



*Ylläpitoannokset esitetään seuraavassa taulukossa:*

<b>Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]</b>	<b>Suosittelu ylläpitoannostus:</b> Yksittäiset annokset ja annostusväli	
	<i>Vaikeat infektiot:</i> • bakteremia • keuhkokuume • komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti) • akuutit sappitietulehdukset	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> • komplisoituneet vatsansisäiset infektiot • kuumeisen neutropenian empirinen hoito
> 50 (tavallinen annos, muutos ei ole tarpeen)	2 g 12 tunnin välein	2 g 8 tunnin välein
30–50	2 g 24 tunnin välein	2 g 12 tunnin välein
11–29	1 g 24 tunnin välein	2 g 24 tunnin välein
≤ 10	0,5 g 24 tunnin välein	1 g 24 tunnin välein

*Dialyysipotilaat:*

Hemodialyysipotilailla dialyysin alkaessa kehossa olevan kefepiimin kokonaismäärästä eliminoituu kolme tuntia kestävän dialyysihoidokerran aikana noin 68 prosenttia. Farmakokineettisen mallinnuksen perusteella annosta on pienennettävä näillä potilailla. Seuraavaa annostusta suositellaan:

Hoidon ensimmäisenä päivänä kefepiimia annetaan 1 g:n aloitusannos ja sen jälkeen 500 mg päivässä, paitsi kuumeisen neutropenian hoidossa, jossa suositeltu annos on 1 g päivässä.

Dialyysipäivänä kefepiimia annetaan dialyysihoidokerran jälkeen. Jos mahdollista, kefepiimia annetaan joka päivä samaan aikaan.

Jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidoa (CAPD) saaville potilaille suositellaan seuraavaa annostusta:

- 1 g kefepiimia 48 tunnin välein vaikeisiin infektiioihin (bakteremia, keuhkokuume, komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti), akuutit sappitietulehdukset)
- 2 g kefepiimia 48 tunnin välein hyvin vaikeisiin infektiioihin (vatsainfektiot, peritoniitti, kuumeisen neutropenian empirinen hoito)

*Imeväiset ja lapset 1 kk – 12-vuotta (ruumiinpaino ≤ 40 kg)*

Lapsipotilaiden (2 kk – 12 vuotta) annos 50 mg/kg (katso kohta 5.2) ja 1–2 kuukauden ikäisten imeväisten annos 30 mg/kg on verrattavissa aikuisten annokseen 2 g, ja annostusvälejä pidennetään samalla tavalla alla olevan taulukon mukaisesti.

*Lapset (2 kk:n iästä 40 kg:n ruumiinpainoon asti (noin 12 vuotta))*

Yksittäiset annokset (mg/painokilo) ja annostusväli		
<b>Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]</b>	<i>Vaikeat infektiot:</i> • keuhkokuume • komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> • bakteremia • bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus • kuumeisen neutropenian empirinen hoito
> 50 (tavallinen annos, muutos ei ole tarpeen)	50 mg/kg 12 tunnin välein	50 mg/kg 8 tunnin välein
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

### Imeväiset (1 kk – alle 2 kk)

Yksittäiset annokset (mg/painokilo) ja annostusväli		
Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	<i>Vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• keuhkokuume</li><li>• komplisoituneet virtsatieinfektiot (kuten pyelonefriitti)</li></ul>	<i>Hyvin vaikeat infektiot:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• bakteremia</li><li>• bakteerien aiheuttama aivokalvontulehdus</li><li>• kuumeisen neutropenian empiirinen hoito</li></ul>
> 50 (tavallinen annos, muutos ei ole tarpeen)	30 mg/kg 12 tunnin välein	30 mg/kg 8 tunnin välein
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

#### Heikentynyt maksan toiminta:

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (katso kohta 5.2).

#### Iäkkäät potilaat:

Koska iäkkäillä potilailla munuaisten heikentyneen toiminnan riski on suurentunut, annostuksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava. Annostuksen muuttamista suositellaan, jos munuaisten toiminta on heikentynyt (katso kohta 4.4).

#### **Hoidon kesto:**

Hoito kestää tavallisesti 7–10 päivää. Yleensä hoidon aikana kefepiimia on annettava vähintään 7 päivää ja enintään 14 päivää. Kuumeisen neutropenian empiirisessä hoidossa hoito kestää tavallisesti 7 päivää tai kunnes neutropenian oireet häviävät.

#### **Antotapa:**

Kun liuos on valmistettu asianmukaisella tavalla, kefepiimia voidaan antaa **injektiona suoraan laskimoon** 3–5 minuutin kuluessa tai ruiskuttamalla sitä annostuslaitteen letkuun potilaan saadessa yhteensopivaa nestettä laskimoon tai **infusiona laskimoon 30 minuutin ajan**. Katso lisätietoja yhteensopimattomuudesta kohdasta 6.2 ja ohjeita lääkevalmisteen valmistamisesta ennen sen antamista kohdasta 6.6.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Kefepiimi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on ollut aikaisempia yliherkkyysoireita kefepiimille, mille tahansa kohdassa 6.1 luetelluista täyteaineista, jollekin muulle kefalosporiinille tai jollekin muulle beetalaktaamiantibioottilaineelle (esim. penisilliinit, monobaktaamit ja karbapenemit).

Tuotteen sisältämän L-arginiinin vuoksi se on lisäksi kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä L-arginiinille, ja potilailla, joilla on asidoosi. Tämän vuoksi suositellaan noudattamaan varovaisuutta hyperkalemian kohdalla.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### **Varoitukset**

##### Yliherkkyysoireet

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibakteeristen aineiden kohdalla, vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita on raportoitu. Vaikeissa yliherkkyysoireissa kefepiimihoito on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava asianmukaiset ensiaputoimet.

Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä huolellisesti, onko potilas saanut aiemmin yliherkkyysoireita kefepiimista, beetalaktaameista tai muista lääkevalmisteista. Kymmenessä prosentissa tapauksista yliherkkyysoireita aiheuttaa ristireaktioita.

Kefepiimia on annettava varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on astma tai jotka ovat alttiita allergioille. Potilasta on seurattava tarkoin ensimmäisellä antokerralla.

Jos allerginen reaktio ilmenee, hoito on lopetettava välittömästi. Vakavat yliherkkyysoireet saattavat vaatia epinefriiniä ja muuta täydentävää hoitoa.

### Kefepiimin antibakteerinen aktiiviteetti

Koska kefepiimin antibakteerinen aktiiviteetti on suhteellisen vähäistä, se ei sovellu tiettytyypisiin infektioihin, ellei taudinaiheuttajaa ole jo dokumentoitu ja sen tiedetä olevan lääkeaineen suhteen herkkä tai jos on erittäin todennäköistä, että todennäköisimmät taudinaiheuttajat soveltuvat kefepiimihoitoon (ks. kohta 5.1).

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 50$  ml/min), tai muita sairauksia, jotka voivat vaarantaa munuaisten toiminnan, kefepiimin annostusta on muutettava vastaamaan sen hitaampaa eliminaatiota elimistöstä. Koska seerumin korkean ja pitkäaikaisen antibiootipitoisuuden voi aiheuttaa tavallinen annostelu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai muita sairauksia, jotka voivat vaarantaa munuaisten toiminnan, ylläpitoannostusta on pienennettävä annettaessa kefepiimia kyseisille potilaille. Jatkuva annostus määritetään munuaisten vajaatoiminnan asteen, infektion vaikeuden ja aiheuttavan organismin herkyyden perusteella (katso kohdat 4.2 ja 5.2). Markkinoille tulon jälkeen tapahtuneessa tarkkailussa on raportoitu seuraavista vakavista haittavaikutuksista: palautuva enkefalopatia (tajunnanhäiriö kuten sekavuus, aistiharhat, tajuttomuus ja kooma), lihaksen nykiminen, kohtaukset (kouristukseton pitkittynyt epileptiakohtaus) ja/tai munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa kyseessä olivat potilaat, joilla oli munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat suositukset ylittäviä annoksia kefepiimia. Neurotoksisuuden oireet hävisivät yleensä kefepiimin käytön keskeyttämisen ja/tai hemodialyysin jälkeen, mutta jotkin tapaukset johtivat kuolemaan.

Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti, jos kefepiimin kanssa annetaan munuaisille mahdollisesti myrkyllisiä lääkkeitä, kuten aminoglykosideja ja tehokkaita diureetteja.

### **Käyttöön liittyvät varoimet**

*Clostridium difficile*n aiheuttamasta ripulista (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien antibakteeristen aineiden, myös kefepiimin käytön yhteydessä, ja se voi vaihdella vakavuudeltaan lievästä ripulista kuolemaan johtavaan paksusuolen tulehdukseen. CDAD on otettava huomioon kaikilla potilailla, joilla on ripulia antibioottien käytön jälkeen. Esitiedot on selvitettävä tarkasti, koska CDAD:n on raportoitu esiintyneen yli kahden kuukauden jälkeen antibakteeristen aineiden antamisesta. Jos CDAD:tä epäillään tai se on vahvistettu, muiden kuin *C. difficile*a vastaan tarkoitettujen antibioottien käyttö on ehkä keskeytettävä.

Kuten muidenkin antibioottien, myös kefepiimin käyttö saattaa aiheuttaa ei-herkkien organismien liiallista kasvua. Jos hoidon aikana ilmenee superinfektio, on ryhdyttävä vastaaviin toimenpiteisiin.

### *Käyttö iäkkäillä potilailla*

Kliinisissä tutkimuksissa kefepiimilla hoidetuista yli 6 400:sta aikuisesta 35 prosenttia oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 16 prosenttia 75-vuotiaita tai vanhempia. Kliinisissä tutkimuksissa tavallisen aikuisille suositellun annoksen saaneilla iäkkäillä potilailla kliininen teho ja turvallisuus olivat verrattavissa kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen muilla kuin iäkkäillä aikuispotilailla, paitsi jos potilailla oli munuaisten vajaatoiminta. Eliminaation puoliintumisaika piteni hieman ja munuaispuhdistuma-arvot olivat matalammat verrattuna nuoremmilla henkilöillä nähtyihin arvoihin. Annostusta suositellaan muuttamaan, jos munuaisten toiminta on vaarantunut (katso kohdat 4.2 – Annostus ja antotapa ja 5.2 – Farmakokinetiikka).

Munuaisten tiedetään erittävän kefepiimia huomattavasti, ja tämän lääkkeen aiheuttaman myrkytysvaikutuksen riski voikin olla suurempi potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska iäkkäillä potilailla munuaisten heikentyneen toiminnan riski on suurentunut, annostuksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava (katso kohdat 4.8 – Haittavaikutukset ja 5.2 – Farmakokinetiikka). Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille on annettu tavallinen annos kefepiimia, on ilmennyt vakavia haittavaikutuksia kuten palautuva enkefalopatia (tajunnanhäiriö kuten sekavuus, aistiharhat, tajuttomuus ja kooma), lihaksen nykiminen, kohtaukset (kouristukseton pitkittynyt epileptiakohtaus) ja/tai munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.8 – Haittavaikutukset).

### Häiriöt serologisessa tutkimuksessa

Positiivista Coombsin testiä, jossa ei ole näyttöä hemolysistä, on havaittu potilailla, joita hoidetaan kefepiimillä kahdesti vuorokaudessa.

Kefalosporiiniantibiootit voivat aiheuttaa vääriä positiivisia reaktioita glukoosille virtsassa kuparin pelkistymistä mittaavissa testeissä (Benedictin tai Fehlingin liuos tai Clinitest-tableteilla), mutta ei glukosurian entsyymipohjaisissa testeissä (glukoosioksidaasi). Siksi on suositeltavaa käyttää entsyymaattisiin glukoosioksidaasireaktioihin perustuvia glukoosikokeita.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Coombsin testin havaittiin olevan positiivinen ilman hemolyysia potilailla, jotka saivat kefepiimia kaksi kertaa päivässä (katso kohta 4.8).

Määritettäessä glukoosia virtsasta tulos voi olla virheellisesti positiivinen, joten glukoosioksidaasimenetelmä on suositeltavampi.

Samanaikainen bakteeriosaattinen antibioottihoito saattaa häiritä beetalaktaamiantibioottien vaikutusta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisyys

Rotilla ei ole havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä. Ei ole olemassa tietoja kefepiimin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

##### Raskaus

Reproduktiivisissa tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja kaniineilla ei ole havaittu sikiövaurioita, mutta raskaana olevista naisista ei ole sopivia, valvotuissa olosuhteissa tehtyjä tutkimuksia. Koska eläimillä tehdyt reproduktiiviset tutkimukset eivät aina ennusta ihmisten vastetta, tätä lääkettä on käytettävä raskauden aikana vain, jos sille on selvästi tarvetta.

##### Imetys

Kefepiimia erittyy rintamaitoon hyvin alhaisia pitoisuuksia. Annettaessa kefepiimia imettävälle naiselle on noudatettava varovaisuutta ja vauvaa on seurattava tarkasti.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Mahdolliset haittavaikutukset kuten muuttunut tajunnantila, huimaus, sekava olotila tai aistiharhat voivat kuitenkin muuttaa ajokykyä ja koneiden käyttökykyä (katso kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on jaoteltu elinjärjestelmän, lääkkeiden säätelyyn liittyvän lääketieteellisen sanakirjan (MedDRA) terminologian ja kyseisessä sanakirjassa esitettyjen esiintymistiheyksien mukaan seuraaviin luokkiin: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000 - \leq 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000 - \leq 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\,000$ ) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Jokaisessa esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä.

#### Taulukko: Lääkkeen haittavaikutukset, joista on raportoitu kliinisten kokemusten aikana tai markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
<i>Infektiot</i>	Melko harvinainen	suun sienitulehdus, emätintulehdus
	Harvinainen	hiivasienitulehdus
<i>Veri- ja imusuoniston häiriöt</i>	Hyvin yleinen	positiivinen Coombsin testi
	Yleinen	protrombiiniajan piteneminen, osittain tromboplastiiniajan piteneminen, anemia, eosinofilia
	Melko	trombosytopenia, leukopenia,

	harvinainen Tuntematon	neutropenia aplastinen anemia <sup>a</sup> , hemolyyttinen anemia <sup>a</sup> , agranulosytoosi
<b>Immuunijärjestelmän häiriöt</b>	Harvinainen Tuntematon	anafylaktinen reaktio, angioedeema anafylaktinen sokki
<b>Aineenvaihdunnan ja ravinnonsaannin häiriöt</b>	Tuntematon	virtsan glukoosi virheellisesti positiivinen
<b>Psykkiset häiriöt</b>	Tuntematon	sekava olotila, aistiharhat
<b>Hermoston häiriöt</b>	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	päänsärky kouristukset, tuntoharhat, makuhäiriöt, huimaus kooma, tajuttomuus, enkefalopatia, muuttunut tajunnantila, lihaksen nykiminen
<b>Verisuonten häiriöt</b>	Yleinen Harvinainen Tuntematon	infuusiokohdan laskimotulehdus verisuonten laajentuminen verenvuoto <sup>a</sup>
<b>Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt</b>	Harvinainen	hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistön häiriöt</b>	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Ripuli pseudomembranoottinen koliitti, paksusuolen tulehdus, pahoinvointi, oksentelu vatsakipu, ummetus Ruoansulatuselimistön häiriö
<b>Maksan ja sapen häiriöt</b>	Yleinen	lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, lisääntynyt veren bilirubiini
<b>Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt</b>	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	ihottuma ihon punoitus, nokkosrokko, kutina toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>a</sup> , Stevens-Johnsonin syndrooma <sup>a</sup> , monimuotoinen punavihoittuma <sup>a</sup>
<b>Munuaisten ja virtsateiden häiriöt</b>	Melko harvinainen Tuntematon	veren ureapitoisuus lisääntynyt, veren kreatiinipitoisuus lisääntynyt munuaisten vajaatoiminta, toksinen munuaissairaus <sup>a</sup>
<b>Sukupuolielinten ja rintojen häiriöt</b>	Harvinainen	sukupuolielinten kutina
<b>Yleishäiriöt ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	infuusiokohdan reaktio, injektiokohdan kipu, injektiokohdan tulehdus kuume, infuusiokohdan tulehdus vilunväristykset
<b>Tutkimukset</b>	Yleinen	lisääntynyt alkalinen fosfataasi

<sup>a</sup> Haittavaikutukset, joiden on yleisesti hyväksytty johtuvan luokan muista yhdistelmistä.

### **Pediatriset potilaat**

Kefepiimi on yhtä turvallinen imeväisille ja lapsille kuin aikuisille. Kliinisissä kokeissa tiheimmin esiintynyt haittavaikutus, jonka katsotaan liittyvän kefepiimiin, oli ihottuma.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

### **4.9 Yliannostus**

Vakavassa yliannostustapauksessa, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, hemodialyysi auttaa poistamaan kefepiimia kehosta; peritoneaalidialyysistä ei ole apua. Satunnaisia yliannostuksia on ilmennyt annettaessa suuria annoksia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (katso kohdat 4.2 – Annostus ja antotapa ja 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset). Yliannostuksen oireisiin kuuluu enkefalopatia (tajunnanhäiriö kuten sekavuus, aistiharhat, tajuttomuus ja kooma), lihaksen nykiminen ja kohtaukset (katso kohta 4.8).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: neljännen polven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DE01

#### Vaikutusmekanismi

Kefepiimin vaikutusmekanismi perustuu bakteerin soluseinän synteesin estoon (kasvuvaiheessa), jonka aiheuttaa penisilliiniä sitovan proteiinin (PBP) kuten transpeptidaasin esto. Tällä on bakteereita tappava vaikutus.

#### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Tehokkuus riippuu suurelta osin siitä, kuinka pitkään lääketasot ylittävät pienimmät patogeenin estävät pitoisuudet (MIC).

#### Resistenssimekanismi

Kefepiimillä on matala affiniteetti kromosomisesti koodautuvia beetalaktamaaseja kohtaan, ja se on erittäin vastustuskykyinen useimpien beetalaktamaasien aiheuttamalle hydrolyysille.

Bakteerien vastustuskyky kefepiimia vastaan voi johtua yhdestä tai useammasta seuraavista mekanismeista:

- penisilliiniä sitovan proteiinin alentunut affiniteetti kefepiimia kohtaan,
- hydrolyysin avulla kefepiimia tehokkaasti hajottavien  $\beta$ -laktamaasien tuotanto (esim. useat laajakirjoisista ja kromosomien kautta välittyvistä  $\beta$ -laktamaaseista),
- ulkokalvon läpäisemättömyys, mikä estää kefepiimin pääsyn penisilliiniä sitovaan proteiiniin gramnegatiivisissa organismeissa,

vaikuttavien aineiden ulosvirtauspumput.

Kefepiimillä on muiden kefalosporiinien ja penisilliinien kanssa osittainen tai täydellinen ristiresistenssi.

Kefepiimi on testattu standardilaimennussarjalla. Seuraavat pienimmät estävät pitoisuudet on määritelty herkille ja resistentille bakteereille:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) -rajat (1.1.2014)

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l <sup>1</sup>	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	huom. <sup>2</sup>	huom. <sup>2</sup>
<i>Streptococcus</i> (ryhmä A, B, C ja G)	huom. <sup>3</sup>	huom. <sup>3</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l <sup>4</sup>	> 2 mg/l
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l <sup>4</sup>	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
FK/FD (ei lajikohtaiset) rajat <sup>5</sup>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Rajat liittyvät hoitoon, jossa käytetään suurta annosta.
- 2 Stafylokokkien herkkyys kefalosporiineille johdetaan kefoksitiinin herkkyydestä muille kuin keftatsidiimille, kefiksimille ja keftibuteenille, joilla ei ole rajoja ja joita ei tule käyttää stafylokokki-infektioihin.
- 3 Streptokokkiryhmiä A, B, C ja G herkkyys kefalosporiineille johdetaan bentsyylipenisilliiniherkkyydestä.
- 4 Isolaatit, joiden MIC-arvot ovat yli herkkyysrajan, ovat erittäin harvinaisia tai niistä ei vielä ole raportoitu. Kaikkien tällaisten isolaattien tunnistus- ja antimikrobiset herkkyyskokeet täytyy toistaa, ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti on lähetettävä vertailulaboratorioon. Ennen kuin osoitus kliinisestä vasteesta saadaan vahvistetuille isolaateille, joiden MIC-arvot ylittävät senhetkisen resistenssirajan, ne on raportoitava resistenteiksi.
- 5 Rajat koskevat päivittäistä laskimoon annettavaa annosta 2 g x 2 ja suurta annosta, vähintään 2 g x 3.

#### Herkkyys

Vastustuskyvyn esiintyvyys yksilöllisissä bakteerikannoissa saattaa vaihdella alueittain ja ajoittain, joten on suositeltavaa hankkia paikalliset tiedot kantojen herkkyydestä ennen hoidon aloittamista.

Kefepiimi vaikuttaa yleensä seuraavia mikro-organismeja vastaan *in vitro* (tila: joulukuu 2012).

<b>Yleensä herkät lajit</b>
<b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (herkkä metisilliinille)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sis. penisilliinille resistentit kannat) <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>o</sup>
<b><i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Lajit, joissa hankittu resistenssi saattaa tuottaa ongelmia käytön aikana</b>
<b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b><i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>

<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Luontaisesti resistentit lajit</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentti metisilliinille)
<b>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobiset mikro-organismit</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Muut mikro-organismit</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Tämä taulukon julkaisuhetkellä ei ollut saatavilla ajankohtaisia tietoja. Herkkyys on oletuksena ensisijaisissa tietolähteissä, standardoiduissa teoksissa ja hoitosuosituksissa.
- + Resistenssitaso on yli 50 % vähintään yhdellä alueella.
- % Laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) tuottavat kannat ovat aina resistenttejä.
- <sup>3</sup> Avohoidossa resistenssitaso on < 10 %.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Kefepiimin farmakokineetiikka on lineaarinen annettaessa laskimoon 250 mg – 2 g; se pysyy samanlaisena hoidon kestosta riippumatta.

### Imeytyminen

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin laskimoon 2 g 30 minuutin aikana, plasmapitoisuuksien huiput ( $C_{max}$ ) olivat 126–193 µg/ml.

### Jakautuminen

Kefepiimi jakautuu hyvin kehon nesteisiin ja kudoksiin. Annettaessa 250 mg – 2 g kefepiimin suhteellinen kudokseen jakautuminen ei vaihtele suhteessa annettuun annokseen. Keskimääräinen jakautumistilavuus vakiotilassa on 18 l. Kerääntymistä ei ole havaittu terveillä ihmisillä, joille on annettu laskimoon enintään 2 g 8 tunnin välein 9 päivän ajan. Kefepiimi sitoo seerumin proteiineja < 19 % riippumatta seerumipitoisuuksista. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

### Biotransformaatio

Kefepiimi metaboloituu vain vähän. Päämetaboliitti virtsassa on N-metyylipyrrolidiinioksidi, tertiäärinen amiini, jota on vain noin 7 % annoksesta.

### Eliminaatio

Keskimääräinen kehon kokonaispuhdistuma on 120 ml/min. Kefepiimin keskimääräinen munuaispuhdistuma on 110 ml/min; tämä osoittaa, että kefepiimia eliminoivat lähes yksinomaan munuaiset, pääasiassa glomerulusfiltraatiolla. Muuttumatonta kefepiimia on virtsassa noin 85 % annoksesta, mikä johtaa korkeisiin kefepiimipitoisuuksiin virtsassa. Kun kefepiimia oli annettu laskimoon 500 mg, sitä ei löytynyt enää 12 tunnin kuluttua plasmasta eikä 16 tunnin kuluttua virtsasta.

### Iäkkäät potilaat:

Kefepiimin jakautumista on testattu iäkkäillä (> 65-vuotiailla) mies- ja naispotilailla. Iäkkäillä potilailla lääkineen turvallisuus ja tehokkuus on verrattavissa aikuisiin, vaikka iäkkäillä potilailla eliminaation puoliintumisaika olikin hieman pitempi ja munuaispuhdistuma-arvot olivat matalammat. Annosta on muutettava,

jos munuaisten toiminta on heikentynyt (katso kohta 4.2 Annostus ja antotapa ”Aikuiset, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt” ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ”Iäkkäät potilaat”).

#### *Pediatriset potilaat:*

Yksittäisten ja useampien kefepiimiannosten farmakokinetiikka on arvioitu potilailla (2 kk – 16 vuotta), joiden annos 50 mg/kg annettiin laskimoon infuusiona; useat annokset annettiin 8 tai 12 tunnin välein vähintään 48 tunnin ajan.

Kefepiimin keskimääräiset pitoisuudet plasmassa ensimmäisen annoksen jälkeen olivat samanlaisia kuin vakiotilassa, ja vähäistä kerääntymistä havaittiin annettaessa lisäannoksia.

Ensimmäisen annoksen jälkeen ja vakiotilassa määritetyt muut farmakokinetiikka-arvot imeväisillä ja lapsilla eivät eronneet annostusaikataulusta (12 tunnin tai 8 tunnin välein) huolimatta. Farmakokinetiikka-arvot eivät eronneet eri ikäisten potilaiden eivätkä miesten ja naisten välillä.

Yksittäisen annoksen laskimoon antamisen jälkeen keskimääräinen kehon kokonaispuhdistuma oli 3,3 ml/min/kg ja jakautumistilavuus 0,3 l/kg. Kaiken kaikkiaan keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 1,7 tuntia. Muuttumatonta kefepiimiä oli virtsassa 60,4 % annetusta annoksesta ja pääasiallisena eliminaatioreittinä oli munuaispuhdistuma, jonka keskimääräinen arvo oli 2,0 ml/min/kg.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta:*

Tutkimuksissa, joissa koehenkilöillä on ollut eri asteista munuaisten vajaatoimintaa, eliminaation puoliintumisaika on osoitettu pitenevän merkittävästi. Koehenkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta, yksilöllisen kehon puhdistuman ja kreatiinipuhdistuman välillä on lineaarinen suhde.

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika dialyysipotilailla on 13 tuntia (hemodialyysi) ja jatkuvaa peritoneaaldialyysihoitoa saavilla potilailla 19 tuntia.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Annettaessa 1 g:n yksittäisannos kefepiimin kinetiikka pysyy muuttumattomana potilailla, joilla on kystinen fibroosi ja maksan vajaatoiminta. Siten annosta ei tarvitse muuttaa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Vaikka pitkän aikavälin eläinkokeita ei ole tehty karsinogeenisen potentiaalin arvioimiseksi, *in vivo*- ja *in vitro*-kokeet ovat osoittaneet, että kefepiimi ei ole genotoksinen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että ihmisille suositeltuja annoksia enintään 10 kertaa suuremmilla päivittäisillä annoksilla ei ole lisääntymiseen, alkion/sikiön kehitykseen, tiineyden kestoon tai peri-/postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-arginiini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Cefepim MIP Pharma -liuosta ei saa sekoittaa seuraavien antibioottien kanssa: metronidatsoli, vankomysiini, gentamisiini, tobramysiinisulfaatti ja netilmisiinisulfaatti, koska fyysikaalista tai kemiallista yhteensopimattomuutta voi ilmetä. Jos samanaikainen hoito on kuitenkin tarpeen, kyseiset aineet on annettava erikseen.

Kaikki parenteraaliset tuotteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden käyttöä.

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

### **6.3 Kestoaika**

27 kuukautta

#### Käyttövalmiin liuoksen kesto aika

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysiologisen stabiiliuden on osoitettu kestävä 2 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä tuote on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.  
Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys: ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Cefepim MIP Pharma 1 g toimitetaan 15 ml:n värittömissä tyyppin I lasipulloissa, jotka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja repäistävällä suojuksella ja jotka sisältävät valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta. Cefepim MIP Pharma 2 g toimitetaan 50 ml:n värittömissä tyyppin II lasipulloissa, jotka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja repäistävällä suojuksella.

Pakkauskoot: Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Liuksen valmistus laskimonsisäistä injektiota varten

Liota pullon sisältö 10 ml:aan liuotinta alla olevan taulukon mukaisesti. Valmis liuos injektoidaan hitaasti 3–5 minuutin aikana – joko suoraan laskimoon tai suoraan infuusiojärjestelmän kanyyliin potilaan saadessa infuusiona yhteensopivaa infuusioliuosta.

### Liuksen valmistus laskimonsisäistä infuusiota varten

Valmista laskimoon annettavaa infuusiota varten 1 g:n tai 2 g:n kefepiimiliuos edellä mainitulla tavalla suoraan laskimonsisäisesti annettavaksi; lisää vaadittu määrä saatua liuosta säiliöön yhdessä yhteensopivan infuusionesteen kanssa (suositeltu kokonaismäärä: noin 40–50 ml). Valmis liuos on annettava noin 30 minuutin aikana.

Valmistusohjeet ovat seuraavassa taulukossa:

Annostus ja antoreitti	Lisätty liuos [ml]	Kokonaismäärä [ml]	Pitoisuus (noin, mg/ml)
1 g laskimoon	10,0	11,4	90
2 g laskimoon	10,0	12,8	160

### Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat liuottimet soveltuvat liuksen valmistamiseen:

- injektioneisteisiin käytettävä vesi
- glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %)
- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %).

Valmistus/laimennus on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Lisää suositeltu määrä valmista liuosta ja ravista kevyesti, kunnes pullon sisältö on liennut kokonaan.

Vain kertakäyttöön. Ylimääräinen liuos on hävitettävä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Katso yhteensopimattomuudet kohdasta 6.2.

Tarkista pullo ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos siinä ei ole hiukkasia.

Käytä vain kirkkaita liuoksia.

Kuten muutkin kefalosporiinit myös kefepiimiliukset voivat muuttua väriltään keltaisiksi tai meripihkan värisiksi säilytysolosuhteista riippuen. Se ei kuitenkaan vaikuta tuotteen tehoon.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Saksa

Puhelin: 0049 (0) 6842 9609 0

Faksi: 0049 (0) 6842 9609 355

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Cefepim MIP Pharma 1 g: 31606

Cefepim MIP Pharma 2 g: 31607

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.01.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.2018