

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MAXIPIME 1 g

MAXIPIME 2 g

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

MAXIPIME je dodáván v injekčních lahvičkách obsahujících cefepimum 1 g nebo 2 g (ve formě cefepimi dihydrochloridum monohydricum v množství 1189,2 mg nebo 2378,4 mg, což odpovídá cefepimum 1000 mg nebo 2000 mg v 1 injekční lahvičce)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Popis přípravku: bílý až slabě nažloutlý prášek.

Konstituované roztoky přípravku MAXIPIME mohou mít rozličnou barvu od bezbarvé až do jantarové.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

MAXIPIME je indikován u dospělých při léčení těchto infekcí, pokud jsou vyvolány citlivými mikrobiálními kmeny:

- infekce dolních dýchacích cest (včetně pneumonie a bronchitidy)
- infekce močových cest (nekomplikovaných i komplikovaných včetně pyelonefritidy)
- infekce kůže a kožních struktur
- intraabdominální infekce (včetně peritonitidy a infekce žlučových cest)
- gynekologické infekce
- septikemie
- empirická terapie febrilní neutropenie. Cefepim jako monoterapie je indikován k empirické léčbě pacientů s febrilní neutropenií. U pacientů s vysokým rizikem závažných infekcí (například pacienti, kteří nedávno podstoupili transplantaci kostní dřeně, pacienti s přítomnou hypotenzí, s hematologickou malignitou anebo se závažnou nebo prolongovanou neutropenií) antimikrobiální monoterapie nemusí být vhodná. Neexistují dostatečná data podporující užití cefepimu v monoterapii u těchto pacientů (viz bod 5.1).
- chirurgická profylaxe u pacientů podstupujících intraabdominální chirurgický zákrok (viz bod 5.1)

Děti

MAXIPIME je indikován u dětí starších 2 měsíce při léčení těchto infekcí, pokud jsou vyvolány citlivými mikrobiálními kmeny:

- pneumonie
- infekce močových cest (nekomplikovaných i komplikovaných včetně pyelonefritidy)
- infekce kůže a kožních struktur
- septické stavy (septikemie)

- empirická terapie febrilní neutropenie. Cefepim jako monoterapie je indikován k empirické léčbě pacientů s febrilní neutropenií. U pacientů s vysokým rizikem závažných infekcí (například pacienti, kteří nedávno podstoupili transplantaci kostní dřeně, pacienti s přítomnou hypotenzí, s hematologickou malignitou anebo se závažnou nebo prolongovanou neutropenií) antimikrobiální monoterapie nemusí být vhodná. Neexistují dostatečná data podporující užití cefepimu v monoterapii u těchto pacientů (viz bod 5.1).
- bakteriální meningitida

Je třeba provádět kultivace a testy citlivosti k určení vnímavosti kauzativního agens. Empirickou terapii přípravkem MAXIPIME je možné zahájit dříve, než jsou výsledky těchto testů známy, nicméně jakmile jsou výsledky dostupné, je potřeba tomu přizpůsobit výběr antibiotika.

Široké baktericidní spektrum proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím umožňuje použití MAXIPIME jako monoterapii ještě před identifikací patogenního mikroba. U pacientů s rizikem smíšené aerobně-anaerobní infekce, obzvláště mohou-li být přítomny bakterie necitlivé k cefepimu (viz bod 5.1), se doporučuje zahájit souběžnou terapii látkou s účinkem proti anaerobům ještě dříve, než je znám výsledek testů. Pak, v závislosti na výsledku citlivosti, kombinace přípravku MAXIPIME s jinými antiinfekčními agens může nebo nemusí být nutná.

4.2 Dávkování a způsob podání

MAXIPIME se může podávat intravenózně nebo intramuskulárně. Dávka a způsob podání závisí na citlivosti patogenního agens, závažnosti infekce, funkci ledvin a celkovém stavu pacienta.

MAXIPIME prášek se konstituuje rozpouštědly v objemech uvedených v tabulce 1.

Tabulka č. 1 Příprava roztoku MAXIPIME

Přívodní cesta Množství v lahvičce	Nutno přidat ředidla (ml)	Přibližný konečný objem (ml)	Přibližná koncentrace cefepimu (mg/ml)
Intravenózní			
Lahvička 0,5 g	5	5,7	90
1,0 g	10	11,4	90
2,0 g	10	12,8	160
Intramuskulární			
Lahvička 0,5 g	1,5	2,2	230
1,0 g	3,0	4,4	230

Intravenózní (i.v.) podání: je upřednostňováno při závažných a život ohrožujících infekcích, především při možnosti rozvoje šokového stavu.

K přímému i.v. podání se MAXIPIME rozpustí ve sterilní vodě na injekce, 5% glukóze na injekce nebo 0,9% injekčním chloridu sodném v dilučních objemech podle tabulky 1. Podává se pomalu přímo do žíly po dobu 3-5 minut nebo se přidává do infuzní soupravy při probíhající i.v. infuzi kompatibilní intravenózní tekutiny (viz bod 6.2).

Pro podání přípravku MAXIPIME i.v. infuzí se připraví roztok přípravku MAXIPIME stejně jako pro i.v. injekci, jak je uvedeno výše, a potom se přiměřené množství roztoku přidá do infuzní lahve s jednou z kompatibilních intravenózních tekutin uvedených v bodu 6.2. Takto připravený roztok se má v infuzi podávat přibližně 30 minut.

Intramuskulární (i.m.) podání: MAXIPIME se má rozpustit s jednou z následujících tekutin při dodržení dilučních objemů uvedených v tabulce č.1: sterilní vodou na injekce, 0,9% injekčním roztokem chloridu

sodného, 5% glukózou nebo bakteriostatickou vodou na injekce s parabeny nebo benzylalkoholem. Aplikuje se hluboko do velké svalové hmoty (horní zevní kvadrant m.glutei max.). Ve farmakokinetické studii byly do jednoho místa vpichu podány dávky do 1 g (objemy menší než 3,1 ml). Maximální intramuskulární dávka (2 g/6,2 ml) byla podána do dvou míst. Přesto že se MAXIPIME může rozpouštět s 0,5% nebo 1% lidokainchloridem, obvykle to není zapotřebí, protože intramuskulární podání přípravku MAXIPIME je bolestivé jen mírně.

Doporučené dávkování

Dospělí a děti s tělesnou hmotností > 40 kg

Návod na dávkování přípravku MAXIPIME dospělým a dětem s tělesnou hmotností nad 40 kg s normální funkcí ledvin uvádí tabulka č.2:

Tabulka č. 2 Doporučené dávkovací schéma pro dospělé a dětské pacienty s tělesnou hmotností > 40 kg a normální funkcí ledvin*

Závažnost infekce	Dávkování a způsob podání	Interval mezi dávkami
Mírné až středně těžké infekce močových cest	0,5-1.0 g i.v. nebo i.m.	12 hod
Mírné až středně těžké infekce jiné než močových cest	1 g i.v. nebo i.m.	12 hod
Těžké infekce	2 g i.v.	12 hod
Velmi těžké nebo život ohrožující infekce	2 g i.v.	8 hod

*Obvyklá délka terapie je 7-10 dní, závažnější infekce mohou vyžadovat delší léčbu. Pro empirickou léčbu febrilní neutropenie je obvyklá doba trvání 7 dní nebo do doby ústupu neutropenie.

Chirurgická profylaxe (dospělí)

Doporučené dávkování k prevenci vzniku infekce u pacientů, kteří podstoupí intraabdominální chirurgický zákrok, je následující:

- Jednotlivá i.v. dávka 2 g MAXIPIME (v podobě 30minutové infuze), která začíná 60 minut před začátkem operace. Jednotlivou dávku 500 mg metronidazolu i.v. je zapotřebí podat vzápětí po ukončení infuze přípravku MAXIPIME. Příprava a podání metronidazolu se řídí údaji uvedenými v Příbalové informaci. Z důvodu inkompatibility se MAXIPIME a metronidazol nesmí mísit v jedné nádobě (viz bod 6.2). Doporučuje se propláchnutí kanyly kompatibilní tekutinou před podáním metronidazolu.
- Pokud chirurgický zákrok trvá déle než 12 hodin od profylaktického podání přípravku MAXIPIME, je zapotřebí po 12 hodinách od iniciální dávky podat stejným způsobem druhou dávku přípravku MAXIPIME, a poté další dávku metronidazolu.

Pacienti s poruchou renálních funkcí

U pacientů s porušenou renální funkcí dávkování cefepimu musí být upraveno tak, aby kompenzovalo sníženou renální eliminaci. Doporučená úvodní dávka cefepimu u pacientů s mírným až středním renálním poškozením by měla být stejná jako u pacientů s normální renální funkcí. V tabulce č.3 jsou uvedeny doporučené udržovací dávky pro dospělé pacienty s renální insuficiencí:

Tabulka č. 3 Udržovací dávkovací schéma pro dospělé pacienty s renální poruchou*

Clearance kreatininu Doporučená udržovací dávka (ml/min)

více než 50	Normální dávkování, úprava není zapotřebí			
	2 g za 8 hod	2 g za 12 hod	1 g za 12 hod	500 mg za 12 hod
30 – 50	2 g za 12 hod	2 g za 24 hod	1 g za 24 hod	500 mg za 24 hod
11 –29	2 g za 24 hod	1 g za 24 hod	500 mg za 24 hod	500 mg za 24 hod

≤ 10	1 g za 24 hod	500 mg za 24 hod	250 mg za 24 hod	250 mg za 24 hod
hemodialýza*	500 mg za 24 hod	500 mg za 24 hod	500 mg za 24 hod	500 mg za 24 hod

* Farmakokinetické modely ukazují, že u těchto pacientů je nutné redukovat dávku.

U pacientů léčených cefepimem, kteří jsou současně na hemodialýze, se má cefepim dávkovat následovně: iniciační dávka 1 gram cefepimu v první den terapie a následně pak 500 mg denně pro všechny infekce s výjimkou febrilní neutropenie, kde je denní dávka 1 gram. Ve dnech, kdy probíhá dialýza, by měl být cefepim podáván až po dialýze. Je-li to možné, cefepim by měl být podáván každý den ve stejnou dobu. Pokud jsou dostupné pouze hladiny kreatininu v séru, dá se clearance kreatininu (Cl_{kr} , v ml/min) vypočítat podle následujících vzorců (Cockcroftova a Gaultova rovnice). Sérový kreatinin by měl vyjadřovat vyrovnaný stav renálních funkcí:

Americký vzorec:

$$u \text{ mužů: } Cl_{kr} = \frac{\text{hmotnost (v kg)} \times (140 - \text{věk [v rocích]})}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (v mg/dL)}}$$

EU vzorec:

$$u \text{ mužů: } Cl_{kr} = \frac{\text{hmotnost (v kg)} \times (140 - \text{věk [v rocích]}) \cdot 1,23}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (v } \mu\text{mol/l)}}$$

$$u \text{ žen: } Cl_{kr} = 0,85 \times \text{hodnota u mužů}$$

Dialyzovaní pacienti

U hemodialyzovaných pacientů je zhruba 68% celkové dávky cefepimu přítomné v těle na začátku dialýzy vyloučeno v průběhu 3hodinové dialýzy. U pacientů s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou může být MAXIPIME podán v dávkách doporučených u pacientů s normální renální funkcí, např. 500 mg, 1 g nebo 2 g v závislosti na závažnosti infekce, avšak v dávkovacím intervalu každých 48 hodin.

Pacienti s poškozenou funkcí jater

U těchto pacientů dávkování nevyžaduje žádné úpravy.

Děti s normální funkcí ledvin (2 měsíce a starší)

Obvyklé doporučené dávky:

Pneumonie, infekce močových cest, infekce kůže a kožních struktur:

Děti starší než 2 měsíce, s tělesnou hmotností do 40 kg: 50 mg/kg každých 12 hodin po dobu 10 dní. Při závažnějších infekcích je možné zkrátit interval na 8 hodin.

Septikemie, bakteriální meningitida a empirická léčba febrilní neutropenie:

Děti starší 2 měsíců s tělesnou hmotností do 40 kg: 50 mg/kg každých 8 hodin po dobu 7-10 dní.

Zkušenost s použitím přípravku MAXIPIME u dětí mladších než 2 měsíce je omezená. Přestože zkušenost byla získána při dávkování 50 mg/kg, modelování farmakokinetických údajů získaných u dětí starších než 2 měsíce ukazuje, že dávka 30 mg/kg každých 12 nebo 8 hodin se může zvážít u dětí ve věku od 1 do 2 měsíců. Obě dávky – 50 mg/kg pro pacienty starší než 2 měsíce a 30 mg/kg pro pacienty ve věku 1-2 měsíce - jsou porovnatelné s dávkou 2 g u dospělých. Podávání přípravku MAXIPIME těmto pacientům musí být pečlivě monitorováno.

Pro děti s hmotností větší než 40 kg platí dávkovací schémata stejná jako pro dospělé. Dávkování u dětí nemá překročit maximální doporučenou dávku pro dospělé (2 g každých 8 hod).

Zkušenosti s intramuskulárním podáváním přípravku dětem jsou omezené.

Děti s poškozenou funkcí ledvin

U těchto dětských pacientů je třeba zvážit úpravu dávkování přípravku MAXIPIME, protože primární cestou vylučování cefepimu u dětí je vylučování močí. Je nutné použít stejné prodloužení intervalů podání a/nebo redukci dávky, jak je patrné z tabulky č.3.

Pokud je známa pouze hodnota kreatininu v séru, lze jeho clearance odhadnout pomocí jedné z následujících metod:

clearance kreatininu (ml/min/1,73 m²) = 0,55 x výška(v cm)/kreatinin v séru (mg/100 ml)

nebo

clearance kreatininu (ml/min/1,73 m²) = 0,52 x výška(v cm)/kreatinin v séru (mg/100 ml) – 3,6

Geriatřiční pacienti

Protože je pravděpodobné, že starší pacienti mají sníženou funkci ledvin, dávka musí být zvolena opatrně a funkce ledvin musí být monitorována. Pokud je funkce ledvin zhoršená, doporučuje se úprava dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Pacienti s anamnézou hypersenzitivních reakcí na jiné cefalosporiny, peniciliny nebo jiná beta-laktamová antibiotika.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s poškozenou renální funkcí, jako je např. snížení vylučování moči z důvodu renální insuficience (clearance kreatininu \leq 50 ml/min) nebo jiných stavů, které zhoršují funkci ledvin, je nutné dávku přípravku MAXIPIME upravit tak, aby kompenzovala nižší stupeň renální eliminace. Protože vysoké a prolongované koncentrace antibiotik v séru se mohou objevit při normálním dávkování u pacientů s renální insuficiencí nebo jinými stavy zhoršujícími renální funkci, měla by být udržovací dávka redukována, je-li cefepim takovým pacientům podáván. Kontinuální dávka by měla být určena na základě stupně renálního poškození, závažnosti infekce a citlivosti kauzálních organizmů (viz body 4.2 a 5.1). Během postmarketingového sledování byly hlášeny tyto závažné nežádoucí účinky: reverzibilní encefalopatie (poruchy vědomí včetně zmatenosti, halucinací, stuporu a komatu), myoklonie, záchvaty (včetně nekonvulzivního status epilepticus) a/nebo renální selhání (viz bod 4.8). Většina případů se vyskytla u pacientů s renálním poškozením, kteří dostali dávky přípravku MAXIPIME překračující doporučené dávky. Obecně po přerušení léčby cefepimem a/nebo po hemodialýze neurotoxické symptomy ustoupily, avšak u několika případů došlo k fatálním následkům.

Průjem spojený s *Clostridium difficile* (CDAD) byl zaznamenán při léčbě téměř všemi širokospektrými antibiotiky, včetně cefepimu a jeho závažnost může být od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Proto je důležité myslet na tuto diagnózu u všech pacientů, u kterých se v souvislosti s podáním antibiotik objevil průjem. Je nutná pečlivá anamnéza, jelikož výskyt CDAD byl zaznamenán i po 2 měsících po podání antibakteriálních látek. Pokud je podezření na CDAD nebo pokud byl potvrzen, probíhající antibiotická léčba musí být ukončena, není-li účinná vůči *C. difficile*.

Antibiotika by měla být podávána s opatrností u každého pacienta s projevem jakékoli formy alergie, zejména na léky. Projeví-li se taková alergická reakce po podání přípravku MAXIPIME, je nutno přerušit léčbu a pacienta vhodně léčit. Těžké hypersenzitivní reakce vyžadují léčbu adrenalinem a podpurnou terapii dle potřeby.

I při léčbě přípravkem MAXIPIME může dojít k přerůstání necitlivých kmenů. Objeví-li se v průběhu léčby přípravkem MAXIPIME superinfekce, je zapotřebí realizovat adekvátní opatření.

Pokud se společně s přípravkem MAXIPIME podávají léky s potenciálně nefrotoxickým účinkem, jako jsou aminoglykosidy nebo silná diuretika, je nutné pečlivě sledovat renální funkci.

Geriatric

Z více než 6 400 dospělých léčených přípravkem MAXIPIME v klinických studiích, 35% bylo starších 65 let a 16% starších 75 let. V klinických studiích, ve kterých geriatřičtí pacienti dostávali obvyklé doporučené dávky pro dospělé, se klinická účinnost a bezpečnost nelišily od klinické účinnosti a bezpečnosti u negeriatrických dospělých pacientů, pokud pacienti neměli renální insuficienci. Došlo jen k mírnému prodloužení poločasu eliminace a hodnoty renální clearance byly nižší v porovnání s mladšími osobami. Úprava dávkování je doporučena v případě poškození renálních funkcí (viz bod 4.2). Je známo, že cefepim se vylučuje převážně ledvinami a riziko toxických reakcí na tento lék může být vyšší u pacientů s poškozenou renální funkcí. Protože je pravděpodobné, že starší pacienti mají snížené renální funkce, výběru dávky se musí věnovat pozornost a renální funkce by se měly monitorovat (viz body 4.8 a 5.1). Závažné nežádoucí účinky, jako je reverzibilní encefalopatie (poruchy vědomí včetně zmatení, halucinací, stuporu a komatu), myoklonie, záchvaty (včetně nekonvulzivního status epilepticus) a/nebo renální selhání se vyskytly u geriatrických pacientů s renální insuficiencí, kterým byly podány obvyklé dávky cefepimu (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny.

Při kombinaci s antikoagulancii, s trombolitiky a antiagregancii je možná zvýšená krvácivost.

Probenecid zpomaluje renální eliminaci cefepimu a tím prodlužuje a zesiluje jeho účinnost.

V kombinaci s požitím alkoholu by cefepim mohl způsobit "antabusovou, disulfiramovou" reakci s nauzeou a zvracením.

Byly popsány případy pozitivních Coombsových testů bez důkazů hemolýzy u pacientů léčených přípravkem MAXIPIME.

Vzhledem k výskytu falešně pozitivních výsledků při vyšetření glukózy v moči, dává se přednost použití glukózo-oxidázových analytických metod.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen. V reprodukčních pokusech na myších, potkanech a králících nebyl nalezen přímý nebo nepřímý vliv na rozvoj plodu. Studie na zvířatech jsou nedostatečné, pokud jde o vliv na fertilitu a rozvoj plodu, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Potenciální riziko pro lidi není známé.

Proto se u těhotných žen doporučuje podávat MAXIPIME pouze, pokud je to nezbytné a pokud terapeutický přínos převyší možná rizika.

Cefepim se vylučuje mateřským mlékem, byť i ve velmi nízkých koncentracích. MAXIPIME se proto může v období kojení podávat pouze po velmi pečlivém zvážení očekávaného prospěchu a možného rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Pacienti většinou MAXIPIME dobře snášejí. V klinických studiích (N=5598) nejčastější nežádoucí účinky byly zažívací potíže a hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky považované za jednoznačné, pravděpodobné, anebo možné ke vztahu k přípravku MAXIPIME jsou uvedeny níže.

Nežádoucí účinky s výskytem > 0,1-1% (kromě těch, kde je udáván jiný % výskytu) byly:

- Hypersenzitivita: raš (1,8%), pruritus, urtika
- Gastrointestinální příznaky: nauzea, zvracení, orální kandidóza, průjem (1,2%), kolitida (včetně pseudomembranózní kolitidy)

- Centrální nervový systém: bolesti hlavy
- Jiné reakce: horečka, vaginitida, erytém

Nežádoucí účinky s výskytem 0,05-0,1% byly: bolesti břicha, zácpa, vazodilatace, dyspnoe, závratě, parestézie, genitální pruritus, změny chuti, třesavka, nespecifikovaná kandidóza.

Klinicky významné příhody, jejichž incidence byla nižší než 0,05%, zahrnovaly anafylaktické reakce a záchvaty.

Lokální reakce v místě i.v. infuze se objevily u 5,2% pacientů; tyto zahrnovaly flebitidy (2,9%) a zánět (0,1%). Intramuskulární podání je velmi dobře tolerováno, pouze u 2,6% pacientů dochází k zánětu nebo bolesti v místě vpichu.

Postmarketingová zkušenost:

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány během celosvětové postmarketingové zkušenosti. Jelikož spontánní hlášení mají nekontrolovanou povahu, kauzální vztah k léčbě přípravkem Maxipime nebyl určen.

Tabulka č.4 uvádí všechny zaznamenané nežádoucí účinky podle orgánové klasifikace a frekvence výskytu za použití těchto kritérií výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.4 Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo během postmarketingové zkušenosti (MedDRA terminologie)

Orgánová klasifikace	Výskyt	MedDRA terminologie
Infekce a zamoření	Méně časté Vzácné	Orální kandidóza, vaginální infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Časté Méně časté Není známo	Kandidóza Pozitivní Coombsův test Prodloužení protrombinového času, prodloužení parciálního tromboplastinového času, anémie, eozinofilie Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné Není známo	Aplastická anémie, hemolytická anémie, agranulocytóza Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Anafylaktický šok Falešné pozitivní glukosa v moči
Psychiatrické poruchy	Není známo	Stav zmatenosti, halucinace
Poruchy nervového systému	Méně časté Vzácné Není známo	Bolesti hlavy Křeče, parestézie, dysgeusie, závratě Koma, stupor, encefalopatie, změněný stav vědomí, myoklonus
Cévní poruchy	Časté Vzácné Není známo	Flebitida v místě infuze Vazodilace Hemorhagiea
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem

	Méně časté Vzácné Není známo	Pseudomembranózní kolitida, kolitida, nauzea, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Bolest břicha, zácpa Gastrointestinální poruchy Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartataminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Méně časté Není známo	Rash Erytém, kopřivka, pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté Není známo	Toxická epidermální nekrolýza , Stevens- Johnsonův syndrom, multiformní erytéma Zvýšení urey v krvi, zvýšení kreatininu v krvi
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Renální selhání, toxická nefropatie Genitální pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Méně časté Vzácné	Reakce v místě infuze, bolest v místě injekce, zánět v místě injekce Pyrexie, zánět v místě infuze
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	Časté	Zimnice Zvýšení alkalické fosfatázy

a: Nežádoucí účinky obecně akceptované jako mající vztah k jiným látkám v této třídě

Pediatric: bezpečnostní profil přípravku MAXIPIME u kojenců a dětí je podobný jako u dospělých. Nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byl rash.

4.9 Předávkování

Při těžkém předávkování - zejména u pacientů s poruchou renálních funkcí - hemodialýza pomůže odstranit cefepim z organismu; peritoneální dialýza není účinná. Náhlé předávkování se objevilo při podávání vysokých dávek pacientům s poškozenou funkcí ledvin (viz body 4.2 a 4.3). Znamky předávkování zahrnují encefalopatii (poruchy vědomí včetně zmatenosti, halucinací, stuporu a komatu), myoklonie, záchvaty a neuromuskulární excitabilitu (viz bod 4.8).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cefalosporinové antibiotikum.

ATC kód: J01DE01

MAXIPIME je cefalosporinové antibiotikum IV. generace se širokým spektrem účinnosti pro intramuskulární nebo intravenózní podání.

Cefepim je baktericidní látka, která inhibuje syntézu buněčné stěny. Působí proti mnohým grampozitivním i gramnegativním bakteriím včetně většiny kmenů rezistentních na léčbu aminoklykosidy a cefalosporiny třetí generace.

Cefepim je vysoce rezistentní vůči hydrolýze většinou beta-laktamáz, má nízkou afinitu k chromozomálně kódovaným beta-laktamázám a rychle penetruje do gramnegativních bakteriálních buněk.

Cefepim se ukázal jako účinný proti většině následujících mikroorganismů:

Grampozitivní aerobní mikroorganismy: *Staphylococcus aureus* (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu), *Staphylococcus epidermidis* (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu), jiné stafylokoky včetně *S. hominis* a *S. saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes* (streptokoky skupiny A), *Streptococcus agalactiae* (streptokoky skupiny B), *Streptococcus pneumoniae* (včetně kmenů středně rezistentních vůči penicilinu s MIC penicilinu od 0,1 do 1 µg/ml), jiné β-hemolytické streptokoky (skupina C, G, F), *Str. bovis* (skupina D), *Str. viridans*.

Poznámka: Většina kmenů enterokoků, např. *Enterococcus faecalis* a kmenů stafylokoků rezistentních vůči meticilinu, je rezistentní vůči většině cefalosporinů včetně přípravku MAXIPIME.

Gramnegativní aerobní mikroorganismy: *Acinetobacter calcoaceticus* (subdruh *anitratus*, *lwoffii*), *Aeromonas hydrophila*, *Capnocytophaga* sp., *Citrobacter* sp. (včetně *C. diversus* a *C. freundii*), *Campylobacter jejuni*, *Enterobacter* sp. (včetně *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* sp. (včetně *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*), *Legionella* sp., *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*, včetně kmenů produkujících beta-laktamázu), *Neisseria gonorrhoeae* (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu), *Neisseria meningitidis*, *Pantoea agglomerans* (dříve známá jako *Enterobacter agglomerans*), *Proteus* sp. (včetně *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Providencia* sp. (včetně *P. rettgeri*, *P. stuartii*), *Pseudomonas* sp. (včetně *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*), *Salmonella* sp., *Serratia* (včetně *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Shigella* sp., *Yersinia enterocolitica*.

Poznámka: Cefepim je neúčinný vůči četným kmenům *Stenotrophomonas maltophilia* (dříve známá jako *Xanthomonas maltophilia* [*Pseudomonas maltophilia*]).

Anaerobní mikroorganismy: *Bacteroides* sp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* sp., *Mobiluncus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Pervotella melaninogenica* (dříve známa jako *Bacteroides melaninogenicus*), *Veillonella* sp.

Poznámka: Cefepim je neúčinný vůči *Bacteroides fragilis* a *Clostridium difficile*.

Prevalence získané rezistence se může lišit geograficky a v čase pro vybrané druhy. Informace o lokální rezistenci by se měly získat od místní bakteriologické laboratoře a měly by se vzít v úvahu při volbě empirické léčby.

INFORMACE O KLINICKÝCH STUDIÍCH

Pacienti s febrilní neutropenií

Bezpečnost a účinnost empirické monoterapie cefepimem u pacientů s febrilní neutropenií byla hodnocena ve dvou multicentrických randomizovaných studiích porovnávajících monoterapii cefepimem (v dávce 2 g i.v. každých 8 hodin) s monoterapií ceftazidimem (v dávce 2 g i.v. každých 8 hodin). Ve studiích bylo celkem hodnoceno 317 pacientů.

Výsledky ohledně klinické odpovědi jsou uvedeny v tabulce č. 5. Pro všechny hodnocené parametry byl cefepim terapeuticky ekvivalentní s ceftazidimem.

Tabulka č. 5 Odpovědi u empirické léčby pacientů s febrilní neutropenií

% odpovědi

Cefepim Stanovení výsledků	Ceftazidim	
	(n=164)	(n=153)
Primární epizoda vyřešena bez nutnosti modifikace léčby, žádné nové febrilní epizody nebo infekce a perorální antibiotika umožnili dokončení léčby	51	55
Primární epizoda vyřešena bez nutnosti modifikace léčby, žádné nové febrilní epizody nebo infekce, žádná perorální antibiotika po léčbě	34	39
Přežití, možná jakákoliv modifikace léčby	93	97
Primární epizoda vyřešena bez nutnosti modifikace léčby a perorální antibiotika umožnili dokončení léčby	62	67
Primární epizoda vyřešena bez nutnosti modifikace léčby, žádná perorální antibiotika po léčbě	46	51

Neexistují dostatečná data, která podporují účinnost monoterapie cefepimem u pacientů s vysokým rizikem rozvoje závažných infekcí (včetně pacientů, kteří nedávno prodělali transplantaci kostní dřeně, s přítomnou hypotenzí, s hematologickou malignitou anebo s těžkou nebo prolongovanou neutropenií). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech se septickým šokem.

Chirurgická profylaxe

Tato indikace je založena na výsledku randomizované, otevřené multicentrické klinické studie u pacientů ≥ 19 let (střední věk 66 let), kteří prodělali kolorektální chirurgické výkony. Předoperačně intravenózně podaná jediná dávka 2 g přípravku Maxipime, po níž následovala jednotlivá i.v. dávka 500 mg metronidazolu (n=307) byla srovnatelná s jednotlivou i.v. dávkou ceftriaxonu 2 g následovanou metronidazolem (n=308). Dávka byla podána 0 až 3 hodiny před iniciálním chirurgickým zákrokem. V každé léčebné skupině byla klinická úspěšnost (nepřítomnost infekce v místě chirurgického zákroku a intraabdominální infekce během 6 týdnů po operaci) 75% (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí

Průměrné koncentrace cefepimu, zjištěné v plazmě zdravých dospělých mužů po podání cefepimu v dávkách 0,5 - 1,0 a 2,0 g v jediné 30minutové i.v. infuzi anebo po i.m. podání, shrnuje tabulka č.6.

Tabulka č. 6 Průměrné koncentrace cefepimu v plazmě (mg/ml) u zdravých, dospělých mužů

Dávka cefepimu	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
0,5 g i.v.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
0,5 g i.m.	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Po intramuskulárním podání se cefepim kompletně absorbuje. Koncentraci cefepimu v různých tkáních a tekutinách ukazují tabulka č.7.

Tabulka č. 7 Průměrné koncentrace cefepimu v různých tělních tekutinách ($\mu\text{g/ml}$) a tkáních ($\mu\text{g/g}$) u zdravých dospělých mužů

Tělní tekutiny nebo tkáň	Dávka i.v.	Průměrný čas odběru vzorku po dávce (hod)	Průměrná koncentrace
Moč	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Žluč	2 g	9,4	17,8
Peritoneální tekutina	2 g	4,4	18,3
Tekutina puchýřů	2 g	1,5	81,4
Bronchiální sliznice	2 g	4,8	24,1
Sputum	2 g	4,0	7,4
Prostata	2 g	1,0	31,5
Apendix	2 g	5,7	5,2
Žlučník	2 g	8,9	11,9

Cefepim se metabolizuje na N-metylpyrolidin, který se rychle konvertuje na N-oxid. Močí se vyloučí v nezměněné podobě přibližně 85% podaného cefepimu, proto se v moči nachází vysoké koncentrace cefepimu. Méně než 1% podané látky se vylučuje do moči jako N-metylpyrolidin, 6,8% jako N-oxid a 2,5% jako epimer cefepimu. Podíl vazby na sérové proteiny je v průměru 16,4% a nezávisí na koncentraci v séru.

Průměrný poločas vylučování cefepimu je přibližně asi 2 hodiny a nemění se v závislosti na dávce v rozpětí 250 mg do 2 g. U zdravých osob se nevyskytla kumulace při dávkování do 2 g i.v. každých 8 hodin po dobu 9 dní. Průměrná tělesná clearance je 120 ml/min. Průměrná renální clearance cefepimu je 110 ml/min, z čehož vyplývá, že cefepim se vylučuje téměř výhradně ledvinami, hlavně glomerulární filtrace.

Speciální populace

Klinické zlepšení bylo zaznamenáno u pacientů s cystickou fibrózou, kteří byli léčeni přípravkem MAXIPIE při akutní plicní exacerbaci. (n=24, medián 15 let, věkové rozpětí 5-47 let). Léčba antibiotiky nemusí znamenat bakteriologickou eradikaci v této populaci pacientů. U pacientů s cystickou fibrózou nebyly zaznamenány klinicky relevantní změny ve farmakokinetice cefepimu.

Renální poškození

Poločas eliminace je prodloužen u pacientů s různým stupněm renální insuficience, s lineárním vztahem mezi celkovou clearance a clearance kreatininu. Toto slouží jako základ k doporučení úpravy dávkování u této skupiny pacientů (viz bod 4.2). Průměrný poločas u pacientů s těžkým poškozením ledvin vyžadujících dialýzu je 13 hodin pro hemodialýzu a 19 hodin pro kontinuální peritoneální dialýzu.

Jaterní poškození

Farmakokinetika cefepimu nebyla změněna u pacientů s poškozenou funkcí jater, kteří dostali jednotlivou dávku 1 g. U této skupiny pacientů není potřeba upravovat dávku přípravku Maxipime.

Starší pacienti

Zdraví dobrovolníci starší 65 let, kteří dostali jednotlivou i.v. dávku 1 g přípravku MAXIPIE, měli větší AUC a nižší hodnoty renální clearance v porovnání s mladšími jedinci. Úprava dávky u starších pacientů se doporučuje, pokud mají poruchu renálních funkcí (viz bod 4.2).

Děťští a dospívající pacienti

Farmakokinetika jednotlivé a opakované dávky cefepimu byla hodnocena u pacientů ve věku od 2,1 měsíců do 11,2 roků, kteří dostali dávku 50 mg/kg ve formě i.v. infuze nebo i.m. injekce; opakované dávky byly podávány každých 8 nebo 12 hodin po dobu nejméně 48 hodin.

Po jednotlivé i.v. dávce byla průměrná celková tělesná clearance 3,3 ml/min/kg a průměrný objem distribuce byl 0,3 l/kg. Celkový průměrný poločas eliminace byl 1,7 hodiny. Průměrné vylučování cefepimu do moče bylo 60,4% podané dávky a nejdůležitější cestou eliminace byla renální clearance (v průměru 2,0 ml/min/kg).

Po opakovaných i.v. dávkách byly střední plazmatické koncentrace cefepimu v plazmě v rovnovážném stavu podobné hodnotě po první dávce, akumulace se objevila jen mírná. Ostatní farmakokinetické

parametry u kojenců a dětí se nelišily, ať už šlo o jednotlivou dávku nebo opakované podání, stejně jako různé dávkovací schéma (8 nebo 12 hod.) Nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi farmakokinetikou různých věkových skupin nebo pohlaví.

Po i.m. podání v rovnovážném stavu průměrný vrchol koncentrace v plazmě 68 µg/ml byl dosažen v čase 0,75 hodiny. Průměrná minimální koncentrace po i.m. podání v rovnovážném stavu byla 6,0 µg/ml po 8 hodinách. Průměrná biologická dostupnost po i.m. podání byla 82%.

Koncentrace cefepimu v cerebrospinálním moku odpovídající plazmatickým koncentracím jsou v tabulce č.8.

Tabulka č. 8 Střední (SD) plazmatická (PL) koncentrace a koncentrace v cerebrospinální tekutině (CSF) a podíl CSF/PL cefepimu u kojenců a dětí*

Doba odběru vzorku	N	Koncentrace v plazmě (µg/ml)	Koncentrace v CSF (µg/ml)	Podíl CSF/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

*Věk pacientů byl od 3,1 měsíců do 12 let, s průměrem(SD) 2,6 (3,0) roky. Pacienti s podezřením na infekci CNS byli léčeni cefepimem v dávce 50 mg/kg, podávaným formou i.v. infuze trvající 5-20 min. každých 8 hodin. Jednotlivé vzorky plazmy a cerebrospinálního moku byly získávány od vybraných pacientů 2. nebo 3. den léčby cefepimem v době skončení infuze.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech k určení kancerogenního působení. *In vitro* a *in vivo* testy na genotoxicitu ukázaly, že cefepim není genotoxický. Standardní testy na stanovení fertility u potkanů neprokázaly žádné poškození fertility.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin.

MAXIPIME je sterilní směs hydrochloridu cefepimu a argininu. arginin v koncentraci přibližně 725 mg/g cefepimu je přidán, aby pH konstituovaného roztoku bylo udrženo na hodnotě mezi 4,0 až 6,0.

6.2 Inkompatibility

MAXIPIME se nesmí mísit s jinými léky v jedné injekční stříkačce či v jedné infuzní lahvi. Roztok přípravku MAXIPIME, stejně jako většina beta-laktamových antibiotik, se nesmí přidávat k roztoku metronidazolu, vankomycinu, gentamycinu, síranu tobramycinu anebo síranu netilmycinu z důvodu fyzikální nebo chemické inkompatibility. Pokud je indikována souběžná terapie s přípravkem MAXIPIME, každé z těchto antibiotik se může podat samostatně.

Intravenózně – MAXIPIME je kompatibilní při koncentracích mezi 1 a 40 mg/ml s jednou z následujících intravenózních infuzních tekutin: 0,9% chloridem sodným na injekce, 5% nebo 10% glukózou, izotonickým [0,17 molární] roztokem mléčnanu sodného (inf. natr. lact. isoton.), 5% glukózou a 0,9% injekčním chloridem sodným, Ringer laktátem a 5% glukózou.

Tyto roztoky jsou stabilní 24 hodin při pokojové teplotě do 25°C nebo 7 dní v chladničce (2-8 °C).

Intramuskulárně – MAXIPIME po konstituci, jak je uvedeno v tabulce 1, je stabilní 24 hodin při pokojové teplotě (20-25°C) nebo 7 dní v chladničce (2-8 °C), byl-li zředěn těmito látkami: sterilní vodou na injekce, 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného, 5% glukózou, bakteriostatickou vodou na injekce s parabeny nebo benzylalkoholem a 0,5% nebo 1% lidokainchloridem.

Poznámka: Parenterální léky se musí před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost tuhých částic. Pokud jsou v roztoku přítomné, roztok nepoužívejte.

Jako ostatní cefalosporiny, může MAXIPIME prášek nebo roztok ztmavnout při skladování na jantarově-žlutou barvu bez ztráty účinnosti přípravku.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek MAXIPIME nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění byla doložena na dobu 7 dní při uchovávání při teplotě 2-8°C (v chladničce) nebo na 24 hodin při uchovávání při teplotě 15-25°C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při 2-8°C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek MAXIPIME v suchém stavu uchovávejte při teplotě do 30°C, vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Zapertlovaná injekční lahvička z bezbarvého skla, pryžová zátka, chránič z plastické hmoty, krabička.

Balení:

1 lahvička s 1 g

1 lahvička s 2 g

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

MAXIPIME 1 g: 15/566/96-A/C

MAXIPIME 2 g: 15/566/96-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.9.1996 / 1.10. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.5.2010