

1. HEITI LYFS

Cefepima Normon 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn
Cefepima Normon 2 g stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas af Cefepima Normon 1 g stungulyfs-/innrennslisstofni og leysi, lausn, inniheldur 1 g af cefepimi (sem cefepim tvíhýdróklóríð einhýdrat).
Einnig fylgir ein lykja af vatni fyrir stungulyf.

Hvert hettuglas af Cefepima Normon 2 g stungulyfs-/innrennslisstofni og leysi, lausn, inniheldur 2 g af cefepimi (sem cefepim tvíhýdróklóríð einhýdrat).
Einnig fylgir ein lykja af vatni fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn.
Hvít eða beinhvít duft.
Tær og litlaus leysir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir og unglingar

Sýkingar af völdum sýkla sem eru næmir fyrir cefepimi:

- lungnabólga
- alvarlegar þvagfærasýkingar
- sýkingar í húð og mjúkvef
- reynslumeðferð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð með hita:
Staklyfsmeðferð með cefepimi er ætluð til meðferðar hjá sjúklingum með daufkyrningafæð með hita.
Hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á alvarlegum sýkingum (t.d. sjúklingar sem hafa nýlega farið í beinmergsígræðslu, eru með lágþrýsting við komu, undirliggjandi illkynja blóðsjúkdóma eða alvarlega eða langvarandi daufkyrningafæð), getur verið að staklyfsmeðferð með sýklalyfi eigi ekki við. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að staðfesta virkni cefepims sem staklyfsmeðferð hjá þessum sjúklingum.
- sýkingar í kviðarholi sem eru alvarlegar eða með fylgikvillum, þ.m.t. lífhimnubólga og sýking í gallvegi
- fyrirbyggjandi í skurðaðgerðum á kviðarholi

Börn (frá 2 mánaða til 12 ára)

Til meðhöndlunar sýkinga af völdum sýkla sem eru næmir fyrir cefepimi:

- alvarleg lungnabólga
- þvagfærasýkingar með fylgikvillum
- sýkingar í húð og mjúkvef
- reynslumeðferð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð með hita:

Staklyfsmeðferð með cefepimi er ætluð til meðferðar hjá sjúklingum með daufkyrningafæð með hita.
Hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á alvarlegum sýkingum (t.d. sjúklingar sem hafa nýlega farið í

beinmergsígræðslu, eru með lágþrýsting við komu, undirliggjandi illkynja blóðsjúkdóma eða alvarlega eða langvarandi daufkyrningafæð), getur verið að staklyfsmeðferð með sýklalyfi eigi ekki við. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að staðfesta virkni cefepims staklyfsmeðferðar hjá þessum sjúklingum.

- Heilahimnubólga vegna bakteríusýkingar
Taka verður tillit til opinberra leiðbeininga um rétta notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar og lyfjagjöf ráðast af eðli og alvarleika sýkingar, næmi sýkla, nýrnastarfsemi og almennu líkamsástandi sjúklings.

Cefepima Normon má gefa með inndælingu í bláæð, sem stutt innrennsli í bláæð (á 30 mínútum) eða með inndælingu djúpt í stóran vöðva.

Gjöf í bláæð er ákjósanleg hjá sjúklingum með alvarlegar eða lífshættulegar sýkingar, sérstaklega þegar hætta er á losti.

Gefa skal inndælingu í bláæð á 3-5 mínútum, ýmist beint í bláæð eða í inndælingarkerfi ásamt samrýmanlegri innrennislislausn í bláæð.

Fullorðnir og unglingar þyngri en 40 kg (u.þ.b. eldri en 12 ára):

Ráðlagðir skammtar fyrir fullorðna og unglinga þyngri en 40 kg með eðlilega nýrnastarfsemi eru sýndir í töflunni hér á eftir:

Alvarleiki sýkingarinnar	Skammtur og íkomuleið	Tími milli skammta
Vægar til miðlungs alvarlegar sýkingar	1 g í bláæð eða vöðva	12 klst.
Miðlungs alvarlegar til alvarlegar sýkingar í húð og mjúkvef	2 g í bláæð	12 klst.
Alvarlegar sýkingar	2 g í bláæð	12 klst.
Mjög alvarlegar sýkingar eða mögulega lífshættulegar sýkingar	2 g í bláæð	8 klst.

Sem fyrirbyggjandi í skurðaðgerðum á kvið skal gefa stakan 2 g skammt í hverju innrennsli á 30 mínútum, 60 mínútum fyrir skurðaðgerðina, síðan skal gefa 500 mg af metrónídazóli. Blanda skal og gefa metrónídazólið samkvæmt opinberri samantekt á eiginleikum lyfs. Þar sem cefepim og metrónídazól eru ósamrýmanleg, skal ekki gefa lyfin saman (sjá kafla 6.2). Áður en metrónídazól innrennslið er gefið er ráðlagt að tæma innrennisslönguna með samrýmanlegum vökva. Ef aðgerðin varir lengur en 12 klst. skal innrennslið endurtekið eftir 12 klst.

Börn:

Tegund sýkingar	Börn >2 mánaða allt að 12 ára gömul og þyngri en 40 kg		
	Skammtur	Tímabil milli skammta	Meðferðarlengd
Lungnabólga, þvagfærasýkingar, sýkingar í húð og mjúkvef	50 mg/kg	12 klst. Alvarlegar sýkingar: 8 klst.	10 dagar
Heilahimnubólga vegna bakteríusýkingar, reynslumeðferð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð með hita	50 mg/kg	8 klst.	7-10 dagar

Reynsla hjá börnum yngri en 2 mánaða er takmörkuð. Á grundvelli gagna frá börnum >2 mánaða er ráðlagt, á grundvelli lyfjahvarfalíkana, að börn á aldrinum 1 til 2 mánaða fái 30 mg/kg skammta á 12 klst. eða 8 klst. fresti. Skammturinn 50 mg/kg fyrir sjúklinga >2 mánaða og skammturinn 30 mg/kg fyrir sjúklinga á bilinu 1 til 2 mánaða eru sambærilegir við 2 g skammt hjá fullorðnum. Fylgjast skal vel með þessum sjúklingum þegar þeir fá Cefepima Normon.

Fylgja skal skammtaleiðbeiningum fyrir fullorðna hjá börnum >40 kg. Sjúklingar ≤40 kg ættu að fá minni skammta (sjá börn). Skammturinn hjá börnum ætti ekki að vera umfram hámarksdagsskammt fyrir fullorðna (2 g á 8 klst. fresti). Takmörkuð reynsla er af gjöf í vöðva hjá börnum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um frásög cefepims þegar það er gefið í vöðva hjá börnum.

Aldraðir:

Ekki er þörf á skammtaaðlögun, nema í tilvikum nýrnabilunar.

Lifrabílan hjá fullorðnum:

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lifrabílan.

Nýrnabilun hjá fullorðnum:

Cefepim skilst út um nýru, nær eingöngu með gaukulsíun. Þar af leiðandi þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með nýrnabilun (GFR <50 ml/mín) til að veða upp á móti hægari útskilnaði um nýru. Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með nýrnabilun (nema í tilvikum blóðskilunar, sjá hér á eftir) er sá sami og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ef eingöngu kreatínínildi í blóði (CrS mg/dl) eru þekkt, má nota Cockcroft jöfnuna til þess að ákvarða kreatínínúthreinsun (CrCl). Kreatínín í blóði ætti að sýna nýrnastarfsemi í jafnvægi:

$$\text{Karlkyns sjúklingar: ClCr (ml/mín)} = \frac{\text{Þyngd (kg)} \times (140 - \text{aldur})}{72 \times \text{CrS (mg/dl)}}$$

$$\text{Kvenkyns sjúklingar: ClCr (ml/mín)} = 0,85 \times \text{gildið fyrir karlkyns sjúklinga}$$

Eftirfarandi tafla sýnir viðhaldsskammta fyrir fullorðna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi:

Kreatínínúthreinsun (ml/mín)	Ráðlagður viðhaldsskammtur (Venjulegur skammtur, skammtaaðlögun er óþörf)		
>50	2 g á 8 klst. fresti	2 g á 12 klst. fresti	1 g á 12 klst. fresti
30-50	2 g á 12 klst. fresti	2 g á 24 klst. fresti	1 g á 24 klst. fresti
11-29	2 g á 24 klst. fresti	1 g á 24 klst. fresti	500 mg á 24 klst. fresti
≤10	1 g á 24 klst. fresti	500 mg á 24 klst. fresti	250 mg á 24 klst. fresti
Blóðskilun	500 mg á 24 klst. fresti	500 mg á 24 klst. fresti	500 mg á 24 klst. fresti

Sjúklingar í blóðskilun:

Meðan á blóðskilun stendur, munu u.þ.b. 68% heildarmagns cefepims sem er til staðar í líkamanum við upphaf blóðskilunar verða skilið út á þeim 3 klst. sem blóðskilun stendur yfir. Lyfjahvarfalíkon benda til þess að minnka þurfi skammta hjá sjúklingum í blóðskilun. Hjá þessum sjúklingum skal cefepim skammtur vera eftirfarandi: 1 g cefepim á fyrsta degi meðferðar og 500 mg/dag eftir það við

öllum sýkingum nema daufkyrningafæð með hita. Dagana sem blóðskilun fer fram skal gefa cefepim eftir blóðskilun. Ef mögulegt er skal alltaf gefa cefepim á sama tíma dags.

Hjá sjúklingum í samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss, skal gefa cefepim í sömu skömmtum og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, nema á 48 klst. fresti.

Börn með nýrnabilun:

Þar sem útskilnaður fer að mestu fram um nýru (sjá kafla 5.2), skal einnig aðlaga skammtinn hjá sjúklingum yngri en 12 ára með nýrnabilun.

Einn 50 mg/kg skammtur (sjúklingar frá 2 mánaða til 12 ára gamlir) og einn 30 mg/kg skammtur (sjúklingar frá 1 til 2 mánaða) eru sambærilegir við 2 g skammta hjá fullorðnum.

Viðhaldsskammtur hjá börnum frá 2 mánaða til 12 ára með nýrnabilun:

Kreatínínúthreinsun (ml/mín)	Ráðlagður viðhaldsskammtur hjá börnum >2 mánaða til 12 ára
>50	Venjulegur skammtur, skammtaaðlögun er óþörf: 50 mg/kg á 8 klst. fresti/50 mg/kg á 12 klst. fresti
30-50	50 mg/kg á 12 klst. fresti/50 mg/kg á 24 klst. fresti
11-29	50 mg/kg á 24 klst. fresti/25 mg/kg á 24 klst. fresti
≤10	25 mg/kg á 24 klst. fresti/12,5 mg/kg á 24 klst. fresti

Ef eingöngu kreatíníngildi í blóði (CrS mg/dl) eru þekkt, má ákvarða kreatínínúthreinsun (CrCl) með eftirfarandi formúlu.

$$\text{CrCl (ml/mín/1,73m}^3\text{)} = \frac{0,55 \times \text{hæð (cm)}}{\text{CrS (mg/dl)}}$$

Eða

$$\text{CrCl (ml/mín/1,73m}^3\text{)} = \frac{0,52 \times \text{hæð (cm)} - 3,6}{\text{CrS (mg/dl)}}$$

Meðferðarlengd veltur á klínísku ástandi. Almenn skal alltaf halda meðferð áfram í nokkra daga eftir að dregur úr hita og einkennum sýkingar. Venjuleg meðferðarlengd er 7 til 10 dagar; þó getur lengri meðferð verið nauðsynleg við alvarlegri sýkingum. Reynslumeðferð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð með hita skal ekki vara skemur en 7 daga eða þangað til daufkyrningafæð lagast.

Lyfið þarf að blanda fyrir notkun. Sjá leiðbeiningar um blöndun fyrir notkun í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota cefepim hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, öðrum cefalósporínum eða beta-laktam sýklalyfjum. Í tilvikum penisillínofnæmis er nauðsynlegt að fylgjast með einkennum vegna mögulegs krossofnæmis. Vegna L-arginín innihalds, er notkun cefepims einnig frábending hjá sjúklingum með L-arginín ofnæmi og sýringu. Því skal gæta varúðar í tilvikum blóðkalíumhækkunar.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um ofnæmi, sérstaklega fyrir lyfjum eða hjá sjúklingum með berkjuastma, ofsakláða og heymæði.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, svo sem minnkaða þvagmyndun vegna nýrnabilunar (kreatínínúthreinsun <50 ml/mín) eða aðra sjúkdóma sem skerða nýrnastarfsemi, skal aðlaga skammta Cefepima Normon til að veða upp minni útskilnaðarhraða um nýru.

Þar sem langvarandi og hár styrkur sýklalyfs í blóði getur komið fram við venjulega skammta hjá sjúklingum með vanstarfsemi nýrna eða aðra sjúkdóma sem geta skert nýrnastarfsemi, ætti að minnka viðhaldsskammt cefepims hjá þessum sjúklingum. Ákveða ætti áframhaldandi skömmtun með tilliti til þess hversu mikil nýrnaskerðingin er, alvarleika sýkingar og næmi sýkilsins (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, hefur verið greint frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum: afturkræfur heilakvilli (truflun á meðvitund, þ.m.t. ringlun, ofskynjanir, hálfðvali og dá) vöðvarkrakampi, flog (þ.m.t. flogafár án krampa) og/eða nýrnabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilfelli áttu sér stað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fengu stærri skammta cefepims en ráðlagt var.

Oftast gengu einkenni taugaskemmda til baka eftir að meðferð var hætt og/eða eftir blóðskilun, en þó dóu sjúklingar í nokkrum tilfellum.

Tilkynnt hefur verið um niðurgang af völdum *Clostridium difficile* (CDAD) við notkun nánast allra sýklalyfja, þar á meðal cefepims. Einkennin geta verið allt frá vægum niðurgangi til sýndarhimmuristilbólgu sem getur verið banvæn. Hafa verður CDAD í huga hjá öllum sjúklingum sem fá niðurgang eftir sýklalyfjanotkun. Nauðsynlegt er að taka nákvæma sjúkrasögu af sjúklingi þar sem greint hefur verið frá CDAD meira en 2 mánuðum eftir notkun sýklalyfja. Ef grunur eða staðfesting er um CDAD getur verið að hætta verði sýklalyfjameðferð sem ekki beinist að *C. Difficile*.

Áður en meðferð með cefepimi er hafin, eins og á við um önnur beta-lactam sýklalyf, þarf að ganga úr skugga um að sjúklingurinn hafi ekki sýnt ofnæmisviðbrögð við cefepimi, cefalosporínum, penicillínum eða öðrum lyfjum. Ef um penicillín-ofnæmi er að ræða þarf að fylgjast vel með einkennum um mögulegt krossofnæmi (sjá kafla 4.3). Ef ofnæmisviðbrögð við cefepimi koma fram ætti að hætta notkun þess. Alvarleg ofnæmisviðbrögð krefjast bráðameðferðar.

Eins og á við um önnur sýklalyf, getur notkun Cefepima Normon valdið fjölgun ónæmra sýkla. Ef vart verður við ofanáýkingu meðan á meðferð stendur, þarf að grípa til viðeigandi ráðstafana.

Fylgjast skal vandlega með nýrnastarfsemi ef lyf með hugsanleg eituráhrif á nýru eru notuð samhliða Cefepima Normon, t.d. aminóglýkósíð eða virk þvagrásilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast með sýru- og basajafnvægi.

Aldraðir

Af meira en 6.400 fullorðnum sem meðhöndlaðir voru með cefepimi í klínískum rannsóknum voru 35% 65 ára eða eldri og 16% voru 75 ára eða eldri. Klínísk virkni og öryggi hjá öldruðum sjúklingum sem fengu venjulega skammta fyrir fullorðna voru sambærileg við þá sem ekki voru aldraðir, nema sjúklingarnir væru með skerta nýrnastarfsemi.

Væg lenging á helmingunartíma brotthvarfs og lægri gildi nýrnaúthreinsunar komu fram hjá öldruðum miðað við yngri sjúklinga. Aðlaga skal skammta ef um skerta nýrnastarfsemi er að ræða (sjá kafla 4.2).

Þar sem cefepim er að stórum hluta skilið út um nýru eru eituráhrif líklegri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Þar sem skert nýrnastarfsemi er algengari í öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar skammtastærð er valin fyrir þessa sjúklinga og fylgjast ætti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Alvarlegar aukaverkanir eins og afturkræfur heilakvilli (truflun á meðvitund, þ.m.t. ringlun, ofskynjanir, hálfðvali og dá), vöðvarkrakampi, flog (þ.m.t. flogafár án krampa) og/eða nýrnabilun

hafa komið fram hjá öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fengu cefepim án skammtaaðlögunar (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur Coombs-próf gefið falskt-jákvæða niðurstöðu meðan á meðferð með cefepimi stendur. Greining glúkósa í þvagi með aðferðum án ensíma geta einnig gefið falskt-jákvæða niðurstöðu. Fylgjast ætti með nýrnastarfsemi þegar hávirgni þvagræsilyf eða amínóglýkósíðar eru notaðir samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi og meðganga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi cefepims hjá þunguðum konum.

Eiturverkanir á æxlun hafa ekki komið fram með beinum eða óbeinum hætti í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

Ekki ætti að nota Cefepima Normon á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með cefepimi.

Brjóstgjöf

Ekki er búist við áhrifum á nýburann/ungbarnið þar sem cefepim skilst aðeins að mjög litlu leyti út í brjóstamjólki. Þó ætti að losa mjólk úr brjóstum og farga meðan á meðferð með cefepimi stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cefepim hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt eftirfarandi MedDRA líffæraflokkun og MedDRA tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>	Sjaldgæfar	Þruska, sýking í leggöngum
	Mjög sjaldgæfar	Hvítsveppasýking
<i>Blóð og eitlar</i>	Mjög algengar	Jákvætt Coombs próf
	Algengar	Lenging prótrombintíma, lenging hlutfallslegs tromboplastín tíma(PTT), blóðleysi, eósínófklauger
	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð
	Tíðni ekki þekkt	Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anemia), rauðalosblóðleysi (hemolytic anemia), kyrningaþurrð
<i>Ónæmiskerfi</i>	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi
	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmislost
<i>Efnaskipti og næring</i>	Tíðni ekki þekkt	Falskt-jákvætt glúkósapróf úr þvagi
<i>Geðræn vandamál</i>	Tíðni ekki þekkt	Ringlunarástand, ofskynjanir
<i>Taugakerfi</i>	Sjaldgæfar	Höfuðverkur
	Mjög sjaldgæfar	Krampar, náladofi, bragðtruflun, sundl

	Tíðni ekki þekkt	Dá, hálfðvali, heilakvilli, breyting á meðvitund, vöðvarkkjakrampi
<i>Æðar</i>	Algengar	Bláæðabólga/segabláæðabólga á stungustað
	Mjög sjaldgæfar	Æðavíkkun
	Tíðni ekki þekkt	Blæðing*
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Mjög sjaldgæfar	Mæði
<i>Meltingarfæri</i>	Algengar	Niðurgangur
	Sjaldgæfar	Ristilbólga (þ.m.t. sýndarhimmuristilbólga), ógleði, uppköst
	Mjög sjaldgæfar	Kviðverkir, hægðatregða
	Tíðni ekki þekkt	Kvillar í meltingarfærum
<i>Lifur og gall</i>	Algengar	Hækkun á alanín-amínótransferasa, hækkun á aspartat-amínótransferasa, hækkun á gallrauða í blóði
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar	Útbrot
	Sjaldgæfar	Roðaprot, ofsakláði, kláði
	Tíðni ekki þekkt	Húðþekjudrepslos*, Stevens-Johnson heilkenni*, regnbogaróði*
<i>Nýru og þvægfæri</i>	Sjaldgæfar	Hækkun þvæfni í blóði og hækkun kreatíníns í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun, eitrunarnýrnakvilla*
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	Mjög sjaldgæfar	Kláði á kynfærum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Algengar	Viðbrögð á stungustað, sársauki og bólga á stungustað
	Sjaldgæfar	Hiti
	Mjög sjaldgæfar	Hrollur
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Algengar	Hækkun á alkalín-fosfatasa í blóði

*Þessi aukaverkun telst almennt tengjast öllum lyfjaflokknum.

Öryggisnið cefepims í ungbörnum og börnum er áþekkt því sem kemur fram hjá fullorðnum. Sú aukaverkun sem oftast var greint frá í klínískum rannsóknum og var talin tengjast cefepimi var útbrot.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

4.9 Ofskömmun

Við alvarlega ofskömmun getur blóðskilun hjálpað til við brotthvarf cefepims úr líkamanum, sérstaklega hjá sjúklingum með óeðlilega nýrnastarfsemi. Kviðskilun gagnast ekki. Ofskömmun hefur orðið fyrir slysi þegar sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi fengu stóra skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4). Einkenni ofskömmunar eru m.a. heilakvilli (truflun á meðvitund, þ.m.t. ringlun, ofskynjanir, hálfðvali og dá), vöðvakippiflog og tauga-/vöðvaörvun (sjá kafla 4.8).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur beta-laktam bakteríulyf, fjórða kynslóð cefalósprína;

ATC-flokkur: J01DE01

Verkunarháttur

Verkunarháttur cefepims byggir á hömlun á myndun bakteríuveggjar (í vaxtarfasa), vegna hömlunar á penicillín-bindipróteinum (PBP), t.d. transpeptíðösum. Þetta gerir lyfið bakteríudrepandi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Verkun er að stórum hluta háð því hversu lengi styrkur lyfsins er yfir lágmarks heftistyrk (MIC) fyrir viðkomandi sýkingarvald.

Orsakir ónæmis

Ónæmi baktería fyrir cefepimi getur verið af eftirfarandi ástæðum: Óvirkjun vegna beta-laktamasa. Cefepim getur orðið fyrir vatnsrofi vegna ákveðinna beta-laktamasa, sérstaklega breiðvirkra beta-laktamasa (ESBL, extended-spectrum beta-lactamase), sem eru t.d. í stofnum *Escherichia coli* eða *Klebsiella pneumoniae*.

Minni sækni penicillín-bindipróteina í cefepim: Ónæmið sem pneumococcar og aðrir streptococcar hafa myndað er vegna stökkbreytinga á penicillín-bindipróteinum þeirra. Ónæmi meticillín (oxacillín) ónæmra staphylococca er hins vegar vegna myndunar á nýjum penicillín-bindipróteinum sem hafa litla sækni í cefepim.

Þar sem cefepim kemst ekki auðveldlega í gegnum ytri frumuvegg Gram-neikvæðra baktería getur verið að hömlun penicillín-bindipróteina sé ekki nægjanleg.

Cefepim getur verið flutt á virkan hátt út úr frumunni með útstreymiskerfi.

Krossónæmi er fyrir hendi að hluta eða að öllu leyti á milli cefepims og annarra cefalósporína og penicillína

Næmismörk

Næmismörk gegn cefepimi eru prófuð með staðlaðri raðþynningu. Eftirfarandi lágmarks heftistyrkur gegn næmum og ónæmum bakteríum hefur verið ákvarðaður:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing útgáfa 4.0 2014-01-01)
næmismörk

Sýkingarvaldur	Næmar	Ónæmar
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/ml
<i>Staphylococcus spp.*</i>	-----*	-----*
<i>Streptococcus spp.**</i> (Hópar A, B, C, G)	-----**	-----**
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/ml
Hópur <i>Staphylococcus:</i> <i>Viridans</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Næmismörk óháð tegund***	≤ 4 mg/l	> 8 mg/ml

*Ályktað er um næmismörk *Staphylococcus* út frá næmi fyrir cefotaximi

**Ályktað er um næmismörk *Staphylococcus* út frá næmi fyrir benzylpenicillíni

*** Byggt aðallega á lyfjahlvörfum í plasma

Næmi

Algengi áunnins ónæmis hjá mismunandi stofnum getur veitt mismunandi milli svæða og tímabila. Því er ráðlagt að afla sér svæðisbundinna upplýsinga um ónæmi, sérstaklega við meðhöndlun alvarlegra sýkinga. Leita skal til sérfræðinga þegar algengi ónæmra baktería á svæðinu er það mikið að ekki er víst að cefepim komi að gagni. Sérstaklega er mikilvægt að greina sýkingarvaldinn og næmi hans gegn

cefepimi með örverufræðilegum rannsóknum þegar um alvarlegar sýkingar er að ræða eða þar sem meðferð hefur ekki skilað árangri.

Tegundir sem almennt eru næmar
Loftháðar Gram-jákvæðar
<i>Staphylococcus aureus</i> (Næm fyrir Meticillíni) ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (þ.á.m. penicillin ónæmir stofnar)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Loftháðar Gram-neikvæðar
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Haemophilus influenzae</i> ^o
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{#1}
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál
Loftháðar Gram-jákvæðar
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Loftháðar Gram-neikvæðar
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ⁺
Ónæmar örverur
Loftháðar Gram-jákvæðar
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-ónæm)
Loftfælnar örverur
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Aðrar örverur
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^o Gögn voru ekki tiltæk þegar taflan var gefin út. Gert er ráð fyrir næmi í fræðigreinum, stöðluðum vinnureglum og meðferðarráðleggingum.

⁺ Algengi ónæmis er meira en 50% á að minnsta kosti einu svæði.

[#] Á gjörgæsludeildum er algengi ónæmis >10%.

[%] Þær tegundir sem framleiða breiðvirkan beta-laktamasa eru alltaf ónæmar.

³ Á göngudeildum er algengi ónæmis <10%.

¹ Í afmörkuðum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með slímseigjussjúkdóm er ónæmi > 10%.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf cefepims eru línuleg á bilinu 250 mg til 2 g gefin í bláæð og á bilinu 500 mg til 2 g gefin í vöðva. Þau eru ekki breytileg eftir meðferðarlengd.

Frásog

Cefepim frásogast nánast að fullu eftir gjöf í vöðva.

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum voru gefin 2 g í bláæð á 30 mínútum var hámarksstyrkur í plasma (C_{max}) 126-193 µg/ml og eftir að sami skammtur var gefinn í vöðva var hámarksstyrkurinn 57,5 µg/ml.

Dreifing

Cefepim dreifist vel um líkamsvessa og -vefi.

Á bilinu 250 mg til 2 g er dreifing um vefi ekki breytileg eftir þeim skammti sem gefinn er. Meðal dreifingarrúmmál við jafnvægi er 18 l. Ekkert bendir til að lyfið safnist upp í heilbrigðum einstaklingum sem fá allt að 2 g í bláæð á 8 klst. fresti í 9 daga.

Próteinbinding cefepims í sermi er < 19% og er ekki háð styrk cefepims í sermi.

Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 2 klst.

Umbrot

Cefepim umbrotnar aðeins að litlu leyti. Aðal umbrotsefni þess í þvagi er N-metýlpyrrolidín oxíð, þriðja stigs amín, sem er aðeins 7% skammtsins.

Brotthvarf

Meðal útskilnaðarhraði er 120 ml/mín. Meðal útskilnaðarhraði cefepims um nýru er 110 ml/mín; þetta sýnir að cefepim er nánast eingöngu skilið út um nýru, aðallega með gaukulsíun. U.þ.b. 85% cefepims skilar sér óbreytt út með þvagi, sem leiðir til hás styrkleika cefepims í þvagi. Eftir 500 mg gjöf í bláæð var ekki hægt að greina cefepim í plasma 12 tímum seinna og ekki í þvagi 16 tímum seinna.

Aldraðir

Dreifing cefepims hefur verið rannsökuð í öldruðum körlum og konum (>65 ára). Öryggi og verkun í öldruðum sjúklingum er sambærileg og hjá fullorðnum. Þó kom í ljós örlítill lenging á helmingunartíma brotthvarfs og hægari útskilnaður um nýru hjá öldruðum. Skammtaaðlögun er nauðsynleg þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf „Nýrnabilun hjá fullorðnum“ og 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun „Aldraðir“).

Eftir gjöf staks 1 g skammts eru lyfjahvörf cefepims óbreytt hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og skerta lifrarstarfsemi. Skammtaaðlögun er því óþörf.

Börn

Lyfjahvörf cefepims hafa verið rannsökuð í sjúklingum frá 2 mánaða til 16 ára. Ýmist voru gefnir stakir skammtar af stærðinni 50 mg/kg líkamsþyngdar (í bláæð eða vöðva) eða margir skammtar af stærðinni 50 mg/kg á 8 eða 12 klst. fresti í a.m.k. 48 klst.

Frásog: Aðgengið var 82% að meðaltali eftir inndælingu í vöðva.

Dreifing: Meðal styrkur cefepims í plasma eftir fyrsta skammt var svipaður og við jafnvægi (steady state). Minniháttar uppsöfnun kom fram þegar gefnir voru margir skammtar. Þegar jafnvægi (equilibrium state) var náð eftir inndælingu í vöðva var meðal hámarksstyrkur í plasma 68 µg/ml eftir 0,75 klst.

Eftir inndælingu í vöðva var jafnvægisstyrkur að meðaltali 6,0 µg/ml eftir 8 klst.

Brotthvarf: Eftir stakan skammt í bláæð var meðal útskilnaðarhraði 3,3 ml/mín/kg og dreifingarrúmmálið var 0,3 l/kg. Meðal helmingunartími brotthvarfs er 1,7 klst. 60,4% cefepims-skammts skiluðu sér óbreytt út með þvagi og átti brotthvarf sér aðallega stað um nýru þar sem útskilnaðarhraðinn var að meðaltali 2,0 ml/mín/kg.

Gildi annarra breyta lyfjahvarfa hjá ungbörnum og börnum, ákvörðuð bæði eftir fyrsta skammt og við jafnvægi, voru þau sömu þegar skammtar voru gefnir á 12 til 8 klst. fresti. Hvorki var munur á gildum lyfjahvarfa milli sjúklinga eftir aldri (2 mánaða, 12 ára) né eftir kyni.

Nýrnabilun

Rannsóknir á sjúklingum með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi, hafa bent til marktækt lengri helmingunartíma brotthvarfs. Línulegt samband er á milli heildar útskilnaðar og kreatínín útskilnaðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Meðal helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum í skilun, blóðskilun eða samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss, er 13 til 19 klst.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á öryggi, lyfjafræði, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Engar langtímarannsóknir hafa verið gerðar á dýrum til að meta krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-Argínín í hettuglasinu.

Vatn fyrir stungulyf í lykjunni.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda lausnum af Cefepima Normon saman við eftirfarandi sýklalyf: metrónídazól, vancomycin, gentamicin, tobramycinsúlfat og netilmicinsúlfat þar sem eðlis- eða efnafræðilegur ósamrýmanleiki gæti komið fram. Sé samhliða meðferð ráðlögð skal gefa þessi lyf sitt í hvoru lagi.

Sé sá möguleiki fyrir hendi ætti að skoða allar lausnir til inndælingar sjónrænt með tilliti til agna áður en þær eru gefnar.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6

6.3 Geymsluþol

2 ár. Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð lausn:

Blandaðar og þynntar lausnir skal nota strax.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema ef aðferðin við opnun/blöndun/þynningu útilokar örverusmit, skal nota lyfið strax.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Lyfið: Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð lausn: sjá geymsluskilyrði í kafla 6.3

6.5 Gerð íláts og innihald

Cefepima Normon 1 g:

- Hettuglas úr gleri með elastomer tappa og lokað með smelluloki úr áli
- Glerlykja

Hver pakking inniheldur 1 hettuglas og 1 lykju.

Sjúkrahússpakkingar innihalda 50 hettuglös og 50 lykjur.

Cefepima Normon 2 g:

- Hettuglas úr gleri með elastomer tappa og lokað með smelluloki úr áli
- Glerlykja

Hver pakking inniheldur 1 hettuglas og 1 lykju.

Sjúkrahússpakkingar innihalda 50 hettuglös og 50 lykjur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið er einnota.

Gefið í bláæð:

Fyrir beina inndælingu í bláæð, er innihald hettuglassins leyst upp í 5 eða 10 ml af vatni fyrir stungulyf, 5% glúkósalausn fyrir innrennsli eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir innrennsli eins og sýnt er í eftirfarandi töflu. Við blöndun þarf strax að hrista lausnina kröftuglega um leið og búið er að bæta því magni sem þarf af leysi í hettuglasið þar til innihaldið er alveg uppleyst, til að koma í veg fyrir að leysirinn dreifist um duftið án þess að það leysist upp. Blandaðri lausninni er dælt hægt inn á 3-5 mínútum, annað hvort beint í bláæð eða í holnál á innrennsliskerfi þegar sjúklingur fær innrennsli með samrýmanlegri lausn til notkunar í bláæð.

Fyrir innrennsli í bláæð er duftið leyst upp eins og lýst er fyrir beina inndælingu í bláæð. Viðeigandi magni blandaðrar lausnar er bætt við í ílátið sem inniheldur samrýmanlega lausn til innrennslis.

Eftir blöndun er Cefepima Normon samrýmanleg eftirfarandi innrennslislausnum: Vatni fyrir stungulyf, 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn, 5% glúkósalausn, 10% glúkósalausn, 1/6 mólur natríumlaktatlausn, 5% glúkósalausn og 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn, Ringer laktatlausn og 5% glúkósalausn og Ringer laktatlausn. Ekki skal geyma blandaða lausn lengur en í 1 klst. við 20-26°C eftir að henni hefur verið blandað við samrýmanlegar innrennslislausnir.

Gefið í vöðva:

Útbúa á Cefepima Normon með einni af eftirfarandi lausnum: vatni fyrir stungulyf, 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn. Þótt hægt sé að blanda Cefepima Normon við 0,5% eða 1% lídocain lausn gerist þess venjulega ekki þörf, þar sem inndæling í vöðva veldur litlum eða engum sársauka. Ef lyfinu er blandað við lídocain skal gefa lyfið strax eftir blöndun.

Blöndunarleiðbeiningar má sjá í eftirfarandi töflu:

Skammtur	Leysi bætt við (ml)	Aðgengilegt rúmmál (ml)	Styrkleiki (u.þ.b., í mg/ml)
0,5 g í bláæð	5,0	5,7	90
1 g í bláæð	10,0	11,4	90
2 g í bláæð	10,0	12,8	160
0,5 g í vöðva	1,5	2,2	230
1 g í vöðva	3,0	4,4	230

Nota ætti lausnina strax eftir blöndun.

Sjá kafla 6.2 fyrir ósamrýmanleika.

Skoðið hettuglasið fyrir notkun. Aðeins ætti að nota lausnina ef hún er laus við agnir.

Notið aðeins tærar lausnir.

Eins og á við um önnur cefalósporín, getur cefepim lausn orðið gul- eða dökkgulleit en það fer eftir geymsluskilyrðum. Þetta hefur ekki neikvæð áhrif á virkni lyfsins.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (SPÁNN)

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

1 g: IS/1/21/102/01

2 g: IS/1/21/102/02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27.10.2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27.10.2021