RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cepim 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Cepim 1000 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Cepim 2000 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cepim 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ogni flaconcino contiene:
Principio attivo: cefepime dicloridrato monoidrato, pari a 500 mg di cefepime
Cepim 1000 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ogni flaconcino contiene:
Principio attivo: cefepime dicloridrato monoidrato, pari a 1000 mg di cefepime
Cepim 2000 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Ogni flaconcino contiene:
Principio attivo: cefepime dicloridrato monoidrato, pari a 2000 mg di cefepime

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cepim è indicato negli adulti:

- per il trattamento delle infezioni moderate e gravi determinate da batteri sensibili, fra cui le infezioni dell'apparato respiratorio e le infezioni (complicate e non complicate) del tratto urinario inferiore e superiore, le infezioni della cute e dei tessuti molli, le infezioni intra-addominali, comprese le peritoniti e le infezioni biliari,
- per il trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione, o è sospettata di essere associata, ad una delle infezioni sopra elencate, compresi gli episodi febbrili in pazienti immunocompromessi.

Trattamento empirico degli episodi febbrili nei pazienti neutropenici.
Cefepime in monoterapia è indicato per il trattamento empirico di episodi febbrili in pazienti neutropenici.
In pazienti neutropenici ad alto rischio di infezioni gravi (ad esempio: pazienti sottoposti recentemente a trapianto di midollo osseo, con ipotensione all'esordio, con sottostante patologia ematologica maligna o con grave e prolungata neutropenia), può non essere appropriata una monoterapia antimicrobica. Ci sono dati insufficienti a supportare l'efficacia di una terapia con cefepime da solo in tali pazienti.
Cepim è indicato nei bambini per il trattamento della meningite cerebrospinale sostenuta da germi sensibili.
Cepim è indicato per il trattamento delle infezioni causate da uno o più ceppi batterici sensibili, aerobi ed anaerobi.
Cepim è indicato nella profilassi chirurgica nei pazienti sottoposti a chirurgia intra-addominale.

Dopo aver ottenuto i risultati dei test di sensibilità, Cepim può essere usato da solo come farmaco di prima scelta. Quando opportuno, Cepim può essere usato con sicurezza in associazione con antibiotici aminoglicosidici o con altri antibiotici.
.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini di età superiore a 12 anni (> 40 kg)
Una guida al dosaggio di cefepime per adulti e bambini di età superiore ai 12 anni (> 40 kg) con normale
funzione renale è fornita nella tabella 1.

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La via di somministrazione endovenosa è preferibile per quei pazienti con infezioni gravi, soprattutto che mettano in pericolo di vita il paziente stesso, specialmente se presente shock settico.

Tabella 1
Adulti e Bambini di età superiore a 12 anni (> 40 kg) con funzione renale normale*

Tipo di infezione	Dose e via di somministrazione	Intervallo
Infezioni delle vie urinarie:	500 mg - 1 g EV o IM	ogni 12h
Infezioni non urinarie:	1 g EV o IM	ogni 12h
Infezioni gravi:	2 g EV	ogni 12h
Infezioni molto gravi (pericolo di vita):	2 g EV	ogni 8h

* La durata della terapia varia normalmente tra i 7 e i 10 giorni;
Infezioni più severe possono richiedere un trattamento più lungo.
Il trattamento empirico della neutropenia febbrile (pazienti immunocompromessi) deve durare 7 giorni o fino alla risoluzione della neutropenia.

Profilassi chirurgica (adulti): i dosaggi raccomandati per la prevenzione di infezioni batteriche durante e dopo interventi chirurgici sono i seguenti:

- Una dose singola di 2 g ev di Cepim (infusione di 30 minuti, vedi paragrafo 6.6) da iniziare 60 minuti prima dell'intervento chirurgico. Una dose singola di 500 mg ev di metronidazolo, se ritenuta opportuna, può essere somministrata immediatamente dopo la fine della infusione di Cepim. La dose di metronidazolo deve essere preparata e somministrata in accordo con le informazioni tecniche di prodotto. A causa della incompatibilità, Cepim e metronidazolo non devono essere mescolati nello stesso contenitore; si raccomanda di lavare il deflussore con un liquido compatibile prima della somministrazione di metronidazolo.
- Se la durata dell'intervento supera le 12 ore, una seconda dose di Cepim seguita da metronidazolo, se opportuno, deve essere somministrata 12 ore dopo la dose profilattica iniziale.

Bambini di età compresa tra 1 mese e 12 anni con normale funzione renale
Meningite batterica
Dosaggio raccomandato: pazienti sopra i due mesi di età e di peso ≤ 40 kg: 50 mg/kg ogni 8 ore per 7 - 10 giorni.
L'esperienza con l'uso di Cepim nei pazienti al di sotto dei due mesi d'età è limitata. Mentre quest'esperienza è stata ottenuta a 50 mg/kg, i dati di farmacocinetica ottenuti su individui sopra i 2 mesi suggeriscono che un dosaggio di 30 mg/kg ogni 12 o 8 ore può essere considerato adeguato a pazienti pediatrici tra il primo e il secondo mese d'età. Le dosi di 30 mg/kg tra 1 e 2 mesi e quelle di 50 mg/kg tra 2 mesi e 12 anni sono confrontabili con i 2 g dell'adulto. La somministrazione di Cepim in questi pazienti dovrà essere attentamente controllata.
Per i pazienti pediatrici con peso superiore a 40 kg si possono applicare gli schemi per adulti (vedi Tabella 1). Per i pazienti d'età superiore a 12 anni e di peso ≤ 40 kg dovrà essere usato lo schema per i più giovani con peso ≤ 40 kg.
Il dosaggio pediatrico non deve superare il dosaggio per gli adulti (2 g ogni 8 ore). L'esperienza della somministrazione intramuscolare nei pazienti pediatrici è limitata.

Modo di somministrazione
Cepim può essere somministrato per via endovenosa e per via intramuscolare.
Il dosaggio e la via di somministrazione variano in base alla gravità dell'infezione, della funzione renale e delle condizioni generali del paziente.

Anziani

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non è richiesta una modifica di dosaggio, tranne in caso di concomitante insufficienza renale (vedi paragrafo 4.4).

Ridotta Funzionalità Epatica
Non è richiesta una modifica di dosaggio, tranne in caso di concomitante insufficienza renale.

Ridotta Funzionalità Renale
Nei pazienti con disfunzione renale si deve modificare il dosaggio di cefepime per compensare la minore eliminazione renale.
La dose iniziale raccomandata di cefepime nei pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata deve essere la stessa dei pazienti con funzione renale normale. (Tabella 1).
La dose di mantenimento raccomandata di cefepime nei pazienti adulti con insufficienza renale è riportata nella tabella seguente (Tabella 2).

TABELLA 2
Dose di mantenimento in adulti con insufficienza renale*

Clearance della Creatinina (ml/min)	**Dose di mantenimento consigliata**			
> 50	(Dose normale, nessun aggiustamento)			
	2 g ogni 8h	2 g ogni 12h	1 g ogni 12h	500 mg ogni 12h
30 - 50	2 g ogni 12h	2 g ogni 24h	1 g ogni 24h	500 mg ogni 24h
11 - 29	2 g ogni 24h	1 g ogni 24h	500 mg ogni 24h	500 mg ogni 24h
≤ 10	1 g ogni 24h	500 mg ogni 24h	250 mg ogni 24h	250 mg ogni 24h
* Il modello farmacocinetico indica che è necessario un dosaggio ridotto per questi pazienti.				

Pazienti sottoposti a emodialisi
Nei pazienti sottoposti ad emodialisi, circa il 68% della quantità totale di cefepime presente nell'organismo all'inizio della dialisi è eliminato nell'arco di 3 ore.
Per questi pazienti, il modello farmacocinetico indica che è necessaria una riduzione del dosaggio. I pazienti che ricevono cefepime e che allo stesso tempo siano sottoposti ad emodialisi devono ricevere il dosaggio seguente: una dose di carico da 1 g il primo giorno di terapia e, successivamente, 500 mg di cefepime al giorno per tutte le infezioni, fatta eccezione per la neutropenia febbrile, che richiede 1 g al giorno. Nei giorni di dialisi il cefepime deve essere somministrato immediatamente dopo di essa. Quando possibile, il cefepime deve essere somministrato alla stessa ora ogni giorno.

Pazienti sottoposti a dialisi peritoneale continua
Nella dialisi peritoneale continua, Cepim può essere somministrato alle dosi normalmente consigliate per i pazienti con normale funzione renale (ovvero 500 mg, l g o 2 g in base alla gravità dell' infezione) ma con un intervallo di 48 ore tra una dose e la successiva.

Pazienti pediatrici con funzione renale compromessa
Dato che l'escrezione urinaria è la via prevalente di eliminazione del cefepime, si consiglia di aggiustarne il dosaggio nei pazienti pediatrici e con funzione renale compromessa.
Come raccomandato nella tabella 2, devono essere usati gli stessi incrementi degli intervalli tra i dosaggi e/o una riduzione di questi ultimi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.3 Controindicazioni

Cepim è controindicato nei pazienti che hanno avuto precedenti reazioni di ipersensibilità a cefepime, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, a qualsiasi altra cefalosporina o a qualsiasi altro agente antibiotico beta-lattamico (ad esempio penicilline, monobattamici e carbapenemici).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disfunzione renale

Nei pazienti con disfunzione renale (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min) o ad altre condizioni che possono compromettere la funzione renale, il dosaggio di Cepim deve essere modificato per compensare la minore eliminazione renale. A causa del fatto che si determinano elevate e prolungate concentrazioni sieriche di antibiotico ai dosaggi usuali nei pazienti con insufficienza renale o altre condizioni che possono compromettere la funzione renale, quando il cefepime è somministrato a questi pazienti il dosaggio di mantenimento deve essere ridotto. Dosaggi ripetuti devono essere determinati in base al grado di disfunzione renale, ala gravità dell'infezione e dalla sensibilità dell'agente eziologico (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Durante la sorveglianza post marketing sono stati riportati i seguenti eventi avversi gravi: encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza che hanno incluso confusione, allucinazioni, stupore, e coma), mioclono, convulsioni (incluso stato epilettico non convulsivo) e/o insufficienza renale (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi è stata riportata in pazienti con disfunzione renale che hanno ricevuto dosi di Cepim al di sopra di quelle consigliate. In generale, i sintomi di neurotossicità sono scomparsi dopo la sospensione del cefepime e/o dopo emodialisi; tuttavia alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Reazioni di ipersensibilità

Come con tutti gli agenti antibatterici beta-lattamici, sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità talvolta fatali.

Prima di istituire la terapia con cefepime, si deve attentamente valutare che il paziente non sia precedentemente risultato ipersensibile a cefepime, ai beta-lattamici o ad altri medicinali. In tal caso Cepim dovrebbe essere somministrato con estrema cautela.

Cepim deve essere somministrato con cautela nei pazienti con una storia di asma o di diatesi allergica. Il paziente deve essere attentamente monitorato durante la prima somministrazione. Se si verifica una reazione allergica al Cepim, la terapia deve essere sospesa immediatamente ed il paziente trattato adeguatamente. Le reazioni gravi da ipersensibilità possono richiedere adrenalina ed altre misure di supporto.

Attività antibatterica di cefepime

A causa dello spettro relativamente limitato dell'attività antibatterica del cefepime, questo principio attivo non è adatto per il trattamento di alcuni tipi di infezioni, a meno che non sia documentato e noto, o vi sia un forte sospetto, che l'agente patogeno o i patogeni più probabili siano sensibili al trattamento con cefepime (vedere paragrafo 5.1).

Clostridium difficile associato a diarrea

Con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici compreso Cepim, è stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* che può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. E' da prendere in considerazione la diagnosi di *C. difficile* associata a diarrea in tutti i pazienti che presentano diarrea in seguito a terapia antibiotica. E' necessaria un'accurata anamnesi clinica dato che è stato riportato che insorgenza di diarrea associata a *C. difficile* può verificarsi anche nei due mesi successivi alla somministrazione di agenti antibatterici. In caso di *C. difficile*, sospetta o accertata, può essere necessario interrompere la terapia antibiotica non prescritta per questa patologia.

In caso di uso concomitante di farmaci potenzialmente nefrotossici come aminoglicosidi e potenti diuretici è necessario controllare attentamente la funzione renale.

Come per altri antibiotici, l'uso di Cepim potrebbe portare ad una crescita non controllata di germi non suscettibili. Nel caso in cui dovesse instaurarsi una superinfezione durante la terapia, devono essere prese misure appropriate.

Anziani

Degli oltre 6400 pazienti adulti trattati con Cepim negli studi clinici, il 35% aveva 65 anni o più mentre il 16% ne aveva 75 o più.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Negli studi clinici, i pazienti anziani in trattamento alle dosi comunemente raccomandate per gli adulti hanno mostrato efficacia clinica e sicurezza confrontabili a quelle dei pazienti adulti, a meno che i pazienti non avessero insufficienza renale. Le differenze sono limitate ad un modesto allungamento dell'emivita e ad una più bassa clearance renale rispetto ai pazienti più giovani. Se la funzione renale è compromessa, si raccomanda di aggiustare il dosaggio (vedi paragrafo 4.2).
E' noto che cefepime è escreto sostanzialmente per via renale e il rischio di reazioni tossiche a questo farmaco può essere maggiore nei pazienti con disfunzione renale. Dato che i pazienti anziani hanno più facilmente un decadimento della funzione renale occorre essere cauti nella selezione del dosaggio e monitorare la funzione renale (vedi paragrafi 4.8 e 5). Nei pazienti geriatrici con insufficienza renale cui sono state somministrate dosi usuali di cefepime si sono manifestati eventi avversi gravi tra cui encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza che hanno incluso confusione, allucinazioni, stupore, e coma), mioclono, convulsioni (incluso stato epilettico non convulsivo) e/o insufficienza renale (vedi paragrafo 4.8).

Interferenza con test sierologici
Positività al test di Coombs, senza evidenza di emolisi, è stata osservata in pazienti che hanno ricevuto cefepime due volte al giorno.
Le cefalosporine possono produrre falsi positivi nei test per il glucosio nelle urine con le prove di riduzione del rame (reagente di Benedict o di Fehlings o con compresse di Clinitest), ma non nei test per la glicosuria a base di enzimi (glucosio ossidasi). Pertanto, si raccomanda di utilizzare prove di glucosio basati su reazioni enzimatiche glucosio-ossidasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il trattamento concomitante con antibiotici batteriostatici può interferire con l'azione degli antibiotici beta-lattamici.
Positività al test di Coombs diretto, senza evidenza di emolisi, è stata osservata nel 18.7%dei pazienti che hanno ricevuto, nel corso di studi clinici, Cepim ogni 12 ore.
In pazienti trattati con Cepim si possono osservare reazioni falsamente positive di glicosuria quando siano utilizzati agenti riducenti. Reazioni falsamente positive non sono state osservate con i metodi che comprendano la glucoso-ossidasi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non è stata stabilita la sicurezza di Cepim nelle donne in stato di gravidanza dato che non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati in queste pazienti.
Studi sulla riproduzione eseguiti su animali con dosi fino a 8-10 volte la dose massima giornaliera, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla riproduzione, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul periodo della gestazione, e sullo sviluppo peri- e postnatale. Poiché gli studi sulla riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta sull'uomo, si consiglia di usare il farmaco durante la gravidanza solo in casi di effettiva necessità.
Allattamento
Cefepime è escreto in concentrazioni molto basse nel latte materno e quindi si consiglia cautela nel somministrare il farmaco a donne che allattano.
Fertilità
Non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità nei ratti. Tuttavia non esistono dati che stabiliscano l'effetto di cefepime sulla fertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
Tuttavia, le possibili reazioni avverse come alterato stato di coscienza, vertigini, stato confusionale o allucinazioni possono alterare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari (vedere paragrafo, 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici condotti con Cepim (N=5598) gli eventi avversi più comuni sono stati i sintomi gastrointestinali e le reazioni di ipersensibilità.
Le reazioni avverse hanno raramente richiesto interruzione del trattamento e sono state in genere di natura lieve e transitoria.

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nella tabella 3 sono elencate le reazioni avverse in corso di terapia con Cepim considerate correlate con il farmaco e organizzate secondo la Classificazione Sistemica Organica, secondo la terminologia MedDRA. La frequenza è definita attraverso la seguente convenzione: [Molto comune (≥1/10), comune (≥1/1 00, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/1 0.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)].

Tabella 3

Infezioni ed infestazioni	Non Comune	Candidiasi orale, Infezione della vagina
	Raro	Candidiasi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia[b], Eosinofilia[b]
	Non Comune	Trombocitopenia[b], Leucopenia[b], Neutropenia[b]
	Non nota	Anemia aplastica[a], Anemia emolitica[a], Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica, angioedema
	Non nota	Shock anafilattico
Disturbi psichiatrici	Non nota	Stato confusionale[c], Allucinazione[c]
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
	Raro	Convulsione[c], Parestesia, Disgeusia, Capogiro
	Non nota	Coma[c], Stupore[c], Encefalopatia[c], Stato di coscienza alterato[c], Mioclono[c]
Patologie vascolari	Comune	Flebite in sede di infusione
	Raro	Vasodilatazione
	Non nota	Emorragia[a]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Non comune	Colite pseudomembranosa, Colite, Nausea, Vomito
	Raro	Dolore addominale, Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Eritema, Orticaria, Prurito
	Non nota	Necrolisi tossica epidermica[a], Sindrome di Stevens Johnson[a], Eritema multiforme o polimorfo[a]
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza nella funzione renale[c], Nefropatia tossica[a]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Prurito genitale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	Comune	Reazione in sede di infusione, Dolore in sede di iniezione, Infiammazione in sede di iniezione

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

di somministrazione	Non comune	Piressia, Infiammazione in sede di infusione
	Raro	Brividi
Esami diagnostici	Molto Comune	Test di Coombs positivo[b]
	Comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata[b], Alanina amminotrasferasi aumentata[b], Aspartato amminotrasferasi aumentata[b], bilirubina ematica aumentata[b], Tempo di protrombina prolungato[b], Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato[b]
	Non comune	Urea ematica aumentata[b], Creatinina ematica aumentata[b]
	Non nota	Glucosio urinario, falso positivo[a]

a) Effetti indesiderati e alterazioni dei parametri di laboratorio che sono stati riportati per la classe antibiotica delle cefalosporine,

b) Alterazioni dei parametri di laboratorio sviluppatesi durante i trial clinici nei pazienti con valori di base normali
sono state transitorie.

c) La maggior parte dei casi sono stati riportati in pazienti con disfunzione renale che hanno ricevuto dosi al di sopra di quelle raccomandate (vedi paragrafo 4.4).

Pazienti pediatri ci: il profilo di sicurezza nei bambini è simile a quello osservato negli adulti, essendo il
rash l'evento riportato più frequentemente negli studi clinici

Segnalazione delle reazioni avvere sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sintomi di sovradosaggio includono encefalopatia, mioclono e convulsioni.

Trattamento

In caso di sovradosaggio grave, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, i livelli sierici di Cepim possono essere ridotti con emodialisi. La dialisi peritoneale non è d'aiuto. Sovradosaggio accidentale può manifestarsi in caso di assunzione di alte dosi di farmaco da parte di pazienti con disfunzione renale (vedi paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici beta-lattamici, codice ATC: J01DE01.

Batteriologia

Cefepime è una cefalosporina di nuova generazione dotata di ampio spettro di azione, che esercita la sua azione battericida inibendo la sintesi della parete cellulare. Cefepime presenta *in vitro* attività contro un'ampia gamma di batteri gram-positivi e gram-negativi, incluse alcune forme resistenti

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

agli antibiotici aminoglicosidici, alla ceftazidima e ad altre cefalosporine della terza generazione. Ha una bassa affinità per le beta-lattamasi cromosomiali ed è molto resistente all'azione idrolitica della maggior parte di esse. Presenta una rapida penetrazione nella parete cellulare dei batteri gram-negativi.
Cefepime è risultato attivo, *in vitro*, nei confronti dei seguenti ceppi batterici:
Aerobi Gram-positivi:
Staphylococcus aureus (inclusi ceppi che producono beta-lattamasi), Staphylococcus epidermidis (inclusi ceppi che producono beta-lattamasi), Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus simulans, Staphylococcus warneri, Streptococcus pyogenes (streptococchi Gruppo A), Streptococcus agalactiae (streptococchi Gruppo B), streptococchi Gruppo C, streptococchi Gruppo D (S.bovis), streptococchi Gruppo F, streptococchi Gruppo G, Streptococcus pneumoniae (inclusi ceppi intermedi penicillino-resistenti con MIC per la penicillina tra 0,1 e 1 µg/ml), streptococchi Viridans. Molti ceppi di enterococchi, ad es.: Enterococcus faecalis, e gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti alla maggior parte delle cefalosporine incluso cefepime.
Aerobi Gram-negativi:
Pseudomonas spp. (comprendente P. aeruginosa, P. fluorescens, P. cepacia, P. stutzeri, P. putida, P. testosteroni, P. acidovorans, P. paucimobilis e P. pseudomallei), Escherichia coli, Klebsiella spp. (inclusi K. pneumoniae, K. oxytoca e K. ozaenae), Enterobacter spp. (inclui E. cloacae, E. aerogenes, E. agglomerans ed E. sakazakii), Citrobacter spp. (incluso C. diversus, C. freundii, C.amalonaticus, e C.aerogenes), Proteus spp. (inclusi P. mirabilis, P. vulgaris e P. penneri), Serratia spp. (incluso Serratia marcescens e S.liquefaciens), Providencia spp. (inclusi P. stuartii, P. rettgeri e P. alcalifaciens), Morganella morganii, Haemophilus influenzae (incluso ceppi produttori di beta-lattamasi), Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Hafnia alvei, Kluvyera spp., Salmonella spp., Shigella spp., Aeromonas hydrophila, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Vibrio spp. (incluso V. cholerae), Flavobacterium spp., Alcaligenes spp., Capnocytophaga spp., Acinetobacter calcoaceticus (subspp. anitratus e lwoffi), Moraxella catarrhalis (in precedenza Branhamella catarrhalis- inclusi ceppi produttori di beta-lattamasi), Neisseria gonorrhoeae (inclusi ceppi produttori di beta-lattamasi), Neisseria meningitidis, Gardnerella vaginalis, Legionella spp.
Cefepime è inattivo verso molti ceppi di Pseudomonas pickettii e Xanthomonas maltophilia.
Ceppi Anaerobi:
Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp., Clostridium perfringens, Veillonella spp., Mobiluncus spp., Bacteroides spp., (B. Melaninogenicus, e altri Bacteroides di origine orale).
Cefepime è inattivo sul Bacteroides fragilis e Clostridium difficile.
La prevalenza della resistenza di specifici ceppi batterici può variare a seconda della regione e del periodo, per cui si consiglia di ottenere informazioni locali sulla suscettibilità dei ceppi batterici prima di iniziare il trattamento.
E' stata osservata sinergia con gli antibiotici aminoglicosidici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Cepim è risultata lineare nell'intervallo 250 mg - 2 g per via endovenosa e nell'intervallo 500 mg - 2 g per via intramuscolare, e non varia in funzione della durata del trattamento.
Assorbimento: a seguito di somministrazione intramuscolare, Cepim viene completamente assorbito.
Distribuzione: le concentrazioni plasmatiche medie di cefepime, a vari intervalli di tempo in volontari sani maschi adulti, a seguito di singole somministrazioni endovenose di 250 mg, 500 mg, 1 g e 2 g ed a seguito di singole somministrazioni intramuscolari di 500 mg, 1 g e 2 g, sono riportate in tabella 4.

TABELLA 4
Concentrazioni Plasmatiche Medie di cefepime (µg/ml) in maschi adulti sani

DOSE	0,5 ora	1 ora	2 ore	4 ore	8 ore	12 ore
500 mg IM	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

500 mg EV	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g EV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g EV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

L'emivita media di eliminazione di cefepime è di circa 2 ore.
Cefepime raggiunge concentrazioni terapeutiche per patogeni sensibili nei liquidi biologici e nei tessuti corporei come elencato nella tabella 5 .
La distribuzione relativa tissutale di cefepime non varia con la dose nell'intervallo 250 mg - 2 g.

Metabolismo
Il volume medio di distribuzione allo steady state è di 18 litri. Non c'è evidenza di accumulo di cefepime in soggetti sani che ricevono dosi fino a 2 g per via endovenosa ogni 8 ore per un periodo di 9 giorni. Il legame di cefepime alle proteine sieriche è mediamente il 16,4% ed è indipendente dalla sua concentrazione nel siero.
Cefepime non è estesamente metabolizzato. Il metabolita principale nelle urine è l'N-metilpirrolidina che è rapidamente convertita in N-ossido; questo rappresenta approssimativamente solo il 6.8% della dose.

TABELLA 5
Concentrazioni medie di cefepime in vari liquidi biologici e tessuti corporei in adulti sani

TESSUTI o FLUIDI	DOSE/VIA DI SOMMINIST.	TEMPO MEDIO RACCOLTA CAMPIONI (Ore)	CONC. MEDIA NEI LIQUIDI (µg/ml) E TESSUTI (µg/g)
Urine	500 mg EV 1 g EV 2 g EV	0 - 4 0 - 4 0 - 4	292 926 3120
Bile	2 g EV	9,4	17,8
liquido peritoneale	2 g EV	4,4	18,3
liquido interstiziale (vescicole)	2 g EV	1,5	81,4
mucosa bronchiale	2 g EV	4,8	24,1
Sputo	2 g EV	4,0	7,4
Prostata	2 g EV	1,0	31,5
appendice	2 g EV	5,7	5,2
colecisti	2 g EV	8,9	11,9

Escrezione
La clearance media totale del farmaco dall'organismo è di 120 ml/min. La clearance media renale è di 110 ml/min, a dimostrazione che l'eliminazione avviene quasi esclusivamente per via renale, soprattutto per filtrazione glomerulare. La concentrazione urinaria di cefepime immodificato costituisce circa l'85% della dose. Dopo una dose di 500 mg per via endovenosa, concentrazioni di Cepim non sono risultate rintracciabili dopo 12 ore nel plasma e dopo 16 ore nelle urine. La concentrazione media nelle urine nell'intervallo di 12 - 16 ore dopo la dose è stata di 17,8 µg/ml.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dopo una dose di 1 o 2 g per via endovenosa, le concentrazioni urinarie sono risultate mediamente di 26,5 µg/ml e 28,8 µg/ml, rispettivamente, nell'intervallo 12-24 ore. Non sono stati rilevati livelli plasmatici di farmaco 24 ore dopo la somministrazione.

Anziani:

La farmacocinetica di Cepim in soggetti con età superiore a 65 anni di entrambi i sessi è ben conosciuta. I pazienti con funzionalità renale normale in relazione all'età non richiedono modificazioni della posologia, che deve essere invece aggiustata quando la funzione renale sia compromessa (vedi paragrafi 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzione epatica

La farmacocinetica di cefepime in pazienti con alterata funzionalità epatica che ricevano una dose singola da 1 g rimane inalterata. Quindi, l'aggiustamento della dose non è richiesto per pazienti con disfunzione epatica, a meno che vi sia una concomitante insufficienza renale.

Alterazione della funzione renale

Studi in pazienti con vari gradi di alterazione renale hanno dimostrato un significativo prolungamento nel tempo di emivita di eliminazione del farmaco. C'è una relazione lineare tra la clearance totale corporea e la clearance della creatinina in pazienti con alterata funzionalità renale (vedi paragrafo 4.2 Ridotta Funzionalità Renale). L'emivita media di eliminazione nei pazienti che richiedano dialisi o emodialisi o dialisi peritoneale continua, è di 13 -17 ore.

Pazienti pediatrici

Le concentrazioni plasmatiche medie di cefepime dopo la prima dose sono simili a quelle osservate allo steady state, con un lievissimo accumulo dopo somministrazione ripetuta.

La biodisponibilità media è dell'82% dopo somministrazione IM. Non ci sono sostanziali differenze nei bambini tra la prima dose e lo steady state, indipendentemente dal regime di somministrazione (BID o TID), né tra le diverse età o tra maschi e femmine. L'emivita di eliminazione è di 1,7 ore, l'escrezione di cefepime immodificato nelle urine è del 60% della dose somministrata e la via renale e la via di eliminazione preferenziale. La tabella 6 mostra le concentrazioni di cefepime nel liquor in confronto con le concentrazioni plasmatiche.

TABELLA 6

Concentrazioni medie di cefepime nel plasma e nel liquido cefalo-rachidiano*

Ore dal prelievo	N	Concentrazioni plasmatiche (µg/ml)	Concentrazioni nel liquor (µg/ml)	Rapporto liquor/plasma
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)	0.19 (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)

* L'età dei pazienti variava da 3,1 mesi a 14,7 anni, con un'età media di 2.9 anni (SD 3.9). I pazienti con sospetta infezione del SNC erano stati trattati con cefepime, 50 mg/kg, somministrato per infusione EV per 5-20 minuti ogni 8 ore. I campioni di plasma e di liquor erano stati raccolti da pazienti selezionati a circa 0.5, 1, 2, 4 e 8 ore dalla fine dell'infusione, nel 2° o 3° giorno di terapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina (circa 725 mg di L-arginina per g di cefepime sostanza attiva).

6.2 Incompatibilità

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non vi sono dati, al momento, di stabilità fisico/chimica di Cepim in associazione con altri farmaci. E' consigliabile non associare nella stessa soluzione Cepim ad altri farmaci quando venga somministrato per via endovenosa (Vedi paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

3 anni

La soluzione va ricostituita al momento dell'uso e può essere conservata a temperatura non superiore a 25°C per 24 ore o, in alternativa, a temperatura compresa tra 2°C-8°C per 7 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C. Tenere il medicinale al riparo dalla luce.

La soluzione ricostituita va conservata a temperatura non superiore a 25°C per 24 ore o, in alternativa, a temperatura compresa tra 2°C-8°C per 7 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cepim 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile è disponibile in astuccio contenente:

1 flaconcino in vetro di tipo I da 20 ml chiuso con tappo in gomma bromobutilica grigia e sigilli di alluminio con cappuccio flip-off in plastica gialla con inciso "Read Insert" (= "Leggere il Foglio Illustrativo")

e 1 fiala solvente con 1,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili (utilizzabile per somministrazione intramuscolare);

Cepim 1000 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile è disponibile in astuccio contenente:

1 flaconcino in vetro di tipo I da 20 ml chiuso con tappo in gomma bromobutilica grigia e sigilli di alluminio con cappuccio flip-off in plastica bianca con inciso "Read Insert" (= "Leggere il Foglio Illustrativo") e

1 fiala solvente con 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili (utilizzabile per somministrazione intramuscolare).

Cepim 2000 mg/ 10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile è disponibile in astuccio contenente:

1 flaconcino in vetro di tipo I da 20 ml chiuso con tappo in gomma bromobutilica grigia e sigilli di alluminio con cappuccio flip-off in plastica viola con inciso "Read Insert" (= "Leggere il Foglio Illustrativo") e

1 fiala solvente con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili (utilizzabile per somministrazione endovenosa).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione endovenosa

Per preparare una soluzione di Cepim da somministrare per via endovenosa, si devono usare i seguenti diluenti:

- Acqua per preparazioni iniettabili F.U.
- Soluzione fisiologica (soluzione di sodio cloruro allo 0.9%), con o senza il 5% di glucosio
- Soluzione di Ringer con o senza il 5% di glucosio
- Soluzione di glucosio al 5% o al 10%
- Soluzione sodio lattato 6 M

Cepim può essere iniettato lentamente in vena, in un periodo di 3-5 minuti. Il farmaco può anche essere somministrato direttamente in tubi di perfusione o tramite infusione endovenosa continua mentre il paziente sta ricevendo per via endovenosa un fluido compatibile. In caso di somministrazione per infusione, iniettare il farmaco in circa 30 minuti.

Somministrazione intramuscolare

Cepim 0,5 g va diluito con 1,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili (fornita nella confezione).

Cepim 1 g va diluito con 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili (fornita nella confezione).

Volumi di ricostituzione

I volumi di ricostituzione di Cepim per somministrazione endovenosa ed intramuscolare sono riassunti nella seguente tabella:

TABELLA 7 Istruzioni per la ricostituzione

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Flaconcino da	Volume del solvente (ml)	Volume approssimato dopo ricostituzione (ml)	Concentrazione approssimata dopo ricostituzione (mg/ml)
0,5 g IM	1,5	2,2	230
0,5 g EV	5,0	5,7	90
1 g IM	3,0	4,4	230
1 g EV	10,0	11,4	90
2 g EV	10,0	12,8	160

E' preferibile somministrare il farmaco subito dopo la sua ricostituzione.
Cepim può essere somministrato contemporaneamente ad altri antibiotici o ad altri farmaci purchè non miscelati nella stessa siringa o liquido di perfusione.
Come altre cefalosporine, le soluzioni di Cepim possono variare nella colorazione in funzione del periodo di conservazione. Tale caratteristica non influenza l'efficacia e la tollerabilità del farmaco.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

POLIFARMA S.p.A. Viale dell'Arte, 69 – 00144 ROMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cepim 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - A.I.C. N° 028896013
Cepim 1000 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - A.I.C. N° 028896025
Cepim 2000 mg/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - A.I.C. N° 028896037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Cepim 500 mg e 1000 mg: Novembre 1994.
Cepim 2000 mg: Febbraio 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).