

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cefepima Hospira 1 g Polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Cefepima Hospira 2 g Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1 g di cefepima come cefepima dicloridrato monoidrato.
Ogni flaconcino contiene 2 g di cefepima come cefepima dicloridrato monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere di colore da bianco a giallo paglierino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cefepima Hospira è indicata nel trattamento delle infezioni causate da batteri (vedere paragrafo 5.1) sensibili a cefepima, in particolare:

- polmonite nosocomiale e acquisita in comunità,
- infezioni complicate e non del tratto urinario inclusa la pielonefrite,
- infezioni della cute e dei tessuti molli,
- infezioni intra-addominali, compresa la peritonite e le infezioni del tratto biliare in associazione ad un antibiotico che offra una adeguata copertura nei confronti dei batteri anaerobi,
- infezioni ginecologiche in associazione ad un antibiotico che offra una adeguata copertura nei confronti dei batteri anaerobi, negli adulti,
- meningite batterica nei neonati e bambini,
- trattamento dei pazienti con batteriemia che si manifesta in associazione con o si sospetti essere associata ad una delle suddette infezioni.

Impiego nella terapia empirica:

- trattamento empirico nella neutropenia febbrile. Cefepima non deve essere usata nella monoterapia antibiotica nel trattamento empirico della neutropenia febbrile.

E' necessario consultare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cefepima Hospira può essere somministrata sia per via endovenosa che per via intramuscolare.

Dopo ricostituzione la soluzione è di colore da giallo paglierino ad ambrato.

Posologia

La posologia e la modalità di somministrazione di cefepima sono subordinate alla natura e gravità dell'infezione, alla suscettibilità dei patogeni, alla funzione renale e alla costituzione fisica del paziente.

Nei pazienti con gravi infezioni che mettono a rischio la vita è preferibile la somministrazione endovenosa, in particolare quando vi è rischio di shock.

Adulti con funzione renale normale

Conformemente alla seguente tabella:

Gravità dell'infezione	Dose e via di somministrazione	Intervallo di somministrazione
Infezioni del tratto urinario da lievi a moderate	500 mg a 1 g e.v. oppure i.m.	Ogni 12 ore
Altre infezioni da lievi a moderate (escluse le UTI)	1g e.v. o i.m.	Ogni 12 ore
Infezioni gravi	2 g e.v	Ogni 12 ore
Infezioni estremamente gravi o rischiose per la vita	2 g e.v.	Ogni 8 ore

La durata del trattamento è normalmente compresa tra 7 e 10 giorni; tuttavia, trattamenti di durata maggiore possono essere richiesti per le infezioni più gravi. Nel trattamento empirico della neutropenia febbrile, la durata del trattamento normalmente è di 7 giorni o fino a risoluzione della neutropenia.

Nei pazienti di peso < 40 kg, è raccomandata la posologia indicata nei bambini.

Pazienti anziani

Non è necessario modificare la posologia nei pazienti con funzionalità renale normale, tuttavia, si raccomanda di regolare la posologia nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Funzione renale compromessa negli adulti

La dose di cefepima deve essere regolata per compensare la ridotta eliminazione renale. Negli adulti con insufficienza renale da lieve a moderata, la dose iniziale raccomandata di cefepima deve essere come quella indicata nei pazienti con funzionalità renale normale. La dose di mantenimento raccomandata deve essere come indicato nella tabella seguente.

Quando è disponibile solo la creatinina sierica può essere usata la seguente formula (Gault e Cockcroft) per il calcolo della clearance della creatinina. La creatinina sierica deve rappresentare lo steady state della funzione renale:

$$\text{Uomini: Clearance della creatinina (ml/min)} = \frac{\text{Peso(kg)} \times (140 - \text{età})}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}}$$

Donne: 0,85 x il valore calcolato nella formula usata per gli uomini

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose di mantenimento raccomandata
--	--

> 50	Dose normale. L'aggiustamento della dose non è necessario			
	2 g, 3x die	2 g, 2x die	1 g, 2x die	500 mg, 2x die
da 30 a 50	2 g, 2x die	2 g, 1x die	1 g, 1x die	500 mg, 1x die
da 11 a 29	2 g, 1x die	1 g, 1x die	500 mg, 1x die	500 mg, 1x die
< 10	1 g, 1x die	500 mg, 1x die	250 mg, 1x die	250 mg, 1x die
Emodialisi*	500 mg, 1x die	500 mg, 1x die	500 mg, 1x die	500 mg, 1x die

* La farmacocinetica mostra che la riduzione della dose è necessaria nei pazienti dializzati. Per questi pazienti, cefepima deve essere dosato come segue: 1 grammo di cefepima al giorno 1 come dose iniziale, seguita da 500 mg/die per tutti i tipi di infezioni, ad eccezione della neutropenia febbrile per la quale è di 1 grammo /die. Nei giorni di dialisi, cefepima deve essere somministrata dopo l'emodialisi. Se possibile, cefepima deve sempre essere somministrata alla stessa ora del giorno.

Pazienti dializzati

Se viene praticata l'emodialisi, essa rimuove il 68% circa della quantità totale di cefepima somministrata all'inizio della dialisi nella seduta di tre ore. Nella dialisi peritoneale ambulatoriale continua, cefepima può essere somministrata alle dosi normali raccomandate nei pazienti con funzione renale normale e cioè 500 mg, 1 g, o 2 g, a seconda della gravità dell'infezione ma solo ad intervalli di 48 ore.

Bambini con funzionalità renale normale

La dose normale raccomandata nei bambini è:

Tipo di infezione	Bambini di età maggiore ai 2 mesi e con peso corporeo inferiore a 40 kg		
	Dose	Intervallo di somministrazione	Durata
Polmonite, infezione del tratto urinario, infezione della cute e del tessuto sottocutaneo	50 mg/kg	12 ore Infezioni gravi: 8 ore	10 giorni
Meningite batterica e trattamento empirico della neutropenia febbrile e trattamento dei pazienti con batteriemia che si manifesta in associazione con, oppure è sospettata essere associata a una delle suddette infezioni.	50 mg/kg	8 ore	7-10 giorni

L'esperienza è limitata nei neonati di età inferiore ai 2 mesi. In base ai dati ottenuti in questo gruppo di pazienti di età > 2 mesi, si raccomanda, in base a un modello farmacocinetico, che i bambini di età compresa tra 1 e 2 mesi vengano trattati con dosaggi di 30 mg/kg ogni 12 ore o ogni 8 ore. In questi pazienti la somministrazione di cefepima deve essere monitorata attentamente.

Nei bambini di peso > 40 kg, il dosaggio da seguire è come per gli adulti. Il dosaggio pediatrico non deve superare il dosaggio giornaliero massimo degli adulti (2 g ogni 8 ore). Nei bambini l'esperienza d'uso per via intramuscolare è limitata.

Nei bambini la principale via di eliminazione di cefepima è quella renale per escrezione urinaria, nei bambini con compromissione renale il dosaggio deve essere regolato.

Un dosaggio di 50 mg/kg (pazienti di età compresa tra 2 mesi e 12 anni) e una dose di 30 mg/kg (pazienti di età compresa tra 1 e 2 mesi) sono confrontabili con i dosaggi da 2 g negli adulti.

Si raccomandano gli stessi intervalli tra le dosi, o la stessa riduzione del dosaggio come negli adulti con compromissione renale.

Pazienti con funzione epatica compromessa

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Modalità di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima dell'uso vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla cefepima o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei pazienti con funzione renale compromessa, ad es. riduzione della diuresi per insufficienza renale (clearance della creatinina < 50 ml/min) o con altre condizioni che possono compromettere la funzione renale, il dosaggio di Cefepima Hospira deve essere modificato per compensare la minore eliminazione renale. Dato il fatto che si possono determinare 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 la cefepima è somministrata a questi pazienti il dosaggio di mantenimento deve essere ridotto. Dosaggi ripetuti devono essere determinati in base al grado di disfunzione renale, della gravità dell'infezione e dalla sensibilità dell'agente eziologico (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Dal momento che la cefepima è escreta principalmente per via renale, il rischio di effetti tossici è maggiore nei pazienti con disfunzione renale. Dato che i pazienti anziani soffrono più facilmente di ridotta funzione renale, occorre essere cauti nel selezionare la dose per questi pazienti e la funzione renale deve essere monitorata (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti anziani con insufficienza renale, cui sono state somministrate dosi non regolate di cefepima, si sono manifestate reazioni avverse gravi tra cui encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza che hanno incluso confusione, allucinazioni, stupore e coma), mioclono, crisi convulsive (incluso stato epilettico non convulsivo) e/o insufficienza renale (vedere paragrafo 4.8).

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati i seguenti eventi avversi gravi: encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza inclusi confusione, allucinazioni, stupore e coma), mioclono, crisi convulsive (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 cefepima al di sopra di quelle consigliate. In generale, i sintomi di neurotossicità sono scomparsi dopo la sospensione della terapia e/o dopo emodialisi; tuttavia alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici compresa cefepima, è stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) che può variare per gravità da diarrea lieve a colite pseudomembranosa fatale. Il trattamento con gli agenti antibatterici modifica la normale flora del colon con eccessiva crescita del *C. difficile*. È da prendere in considerazione la diagnosi di CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea in seguito a terapia antibiotica. È necessaria un'accurata anamnesi clinica dato che è stato riportato che l'insorgenza di CDAD può verificarsi anche nei 2 mesi successivi alla somministrazione di agenti antibatterici. In caso di CDAD, sospetta o accertata, può essere necessario interrompere immediatamente la terapia antibiotica non prescritta per *C. difficile*. In questi casi gli antiperistaltici sono controindicati.

Gli antibiotici devono essere somministrati con cautela nei pazienti con anamnesi positiva di qualsiasi tipo di allergia in particolare ai medicinali. Al manifestarsi di reazioni allergiche alla cefepima, la terapia deve essere interrotta e deve essere istituita un'appropriata terapia.

Come per gli altri antibiotici, una maggior crescita di organismi non sensibili può manifestarsi con Cefepima Hospira. In caso di sovrainfezione durante il trattamento devono essere intraprese opportune misure.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale durante il trattamento con Cefepima Hospira quando somministrata con altri farmaci con potenziale nefrotossico (ad es. aminoglicosidi e diuretici potenti).

Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di antibiotici con warfarin può aumentare i suoi effetti anticoagulanti. Ci sono state molte segnalazioni di aumento dell'attività anticoagulante nei pazienti trattati con gli agenti antibatterici comprese le cefalosporine. Il rischio può variare a seconda dell'infezione sottostante, dell'età e delle condizioni generali del paziente pertanto il ruolo che le cefalosporine possono avere nell'aumentare l'INR (International Normalised Ratio) è difficile da stabilire. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'INR sia durante che subito dopo il trattamento con cefepima e con un farmaco anticoagulante orale.

Falsa positività al test di Coombs è stata osservata in rari casi durante il trattamento con cefepima.

Cefepima può dar luogo a risultati falsi positivi per galattosemia. I metodi non enzimatici per la determinazione di glicosuria possono dare dei risultati falsi positivi. Per questo motivo, la determinazione dei livelli di glucosio nelle urine nel corso del trattamento devono essere eseguiti con metodi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Sono disponibili dati sugli effetti di cefepima sulla fertilità ma non nell'uomo. Nei ratti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento né sulla fertilità in seguito al trattamento con cefepima (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Per quanto riguarda la cefepima non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sulle donne in stato di gravidanza.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Questo medicinale deve essere prescritto soltanto con molta cautela alle donne in stato di gravidanza.

Allattamento

Cefepima è escreta in concentrazioni molto basse nel latte materno ma si consiglia cautela nel somministrare il farmaco a donne che allattano.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli né sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Cefepima è normalmente ben tollerato. Nei studi clinici (N=5598), gli effetti indesiderati più comuni sono stati i sintomi gastrointestinali e le reazioni di ipersensibilità. Gli effetti indesiderati considerati definitivamente probabili, o possibilmente correlati sono i seguenti:

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito, riportate da studi clinici o da esperienza post-marketing viene definita secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Terminologia MedDRA
Infezioni e infestazioni	Non comune	Candidosi orale, infezione vaginale
	Raro	Candidosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Test di Coombs positivo
	Comune	Tempo di protrombina prolungato, Tempo di tromboplastina parziale attivato prolungato, Anemia, Eosinofilia
	Non comune	Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia
	Non nota	Anemia aplastica, Anemia emolitica, Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
	Non nota	Shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Falsi positivi nella determinazione del glucosio nelle urine
Disturbi psichiatrici	Non nota	Stato confusionale, Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Mal di testa
	Raro	Convulsioni, Parestesia, Disgeusia, Capogiri
	Non noto	Coma, Stupore, Encefalopatia, Alterazione dello stato di coscienza, Mioclono
Patologie vascolari	Comune	Flebite nel sito di iniezione, Tromboflebite nel sito di iniezione
	Raro	Vasodilatazione
	Non nota	Emorragia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Non comune	Colite (comprende la colite pseudomembranosa), Nausea, Vomito
	Raro	Dolore addominale, Stipsi
	Non nota	Disturbi gastrointestinali
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento della alanina aminotransferasi, Aumento della aspartato aminotransferasi, Aumento della bilirubina totale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Eritema, Orticaria, Prurito
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica*, Sindrome di Stevens-Johnson *, Eritema multiforme*
Patologie renali ed urinarie	Non comune	Aumento dell'azotemia, Aumento della creatinemia
	Non nota	Insufficienza renale, Nefropatia tossica *
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Prurito ai genitali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazione nel sito di infusione, Infiammazione all'articolazione del sito di iniezione, Dolore nel sito di iniezione
	Non comune	Piressia
	Raro	Brividi
Esami diagnostici	Comune	Aumento delle fosfatasi alcaline ematiche

* Questa reazione avversa normalmente viene riconosciuta come un effetto collaterale di classe. In neonati, infanti e adolescenti, il profilo di sicurezza di cefepima è risultato essere simile a quello degli adulti. Negli studi clinici l'eruzione cutanea è risultata essere la reazione avversa con rapporto causale più comunemente correlato alla cefepima.

Come per gli altri farmaci della classe delle cefalosporine, vi sono state segnalazioni di encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza compresi confusione, allucinazioni, stupore e coma), convulsioni (compresi gli stati epilettici non convulsivi), mioclono, e/o insufficienza renale. La maggior parte dei casi sono stati riportati in pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto dosi al di sopra di quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Come per le altre cefalosporine, sono stati riportati anafilassi, incluso shock anafilattico, leucopenia e neutropenia transitoria, agranulocitosi e trombocitopenia.

Durante gli studi clinici, le alterazioni dei parametri di laboratorio sviluppatasi nei pazienti con valori di base normali, sono state transitorie. Quelle che si sono verificate con incidenza compresa tra 1% e 2% sono state: aumento di alanina-aminotransferasi (3,6%), aspartasi-aminotransferasi (2,5%), fosfatasi alcalina, bilirubina totale, anemia, eosinofilia, aumento del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina (2,8%), positività al test di Coombs senza emolisi (18,7%). Aumenti transitori dell'azotemia, della creatinina sierica e trombocitopenia sono stati riportati tra lo 0,5 e l'1% dei pazienti. Sono state osservate leucopenia e neutropenia transitoria (<0,5%).

Segnalazione delle reazioni avverse 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

In caso di sovradosaggio grave, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, l'emodialisi può contribuire ad eliminare dal corpo la cefepima. La dialisi peritoneale non è d'aiuto. Un sovradosaggio accidentale si è manifestato quando a pazienti con disfunzione renale sono state somministrate alte dosi di farmaco (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico. Altri antibatterici beta-lattamici. Cefalosporine di 4° generazione. Codice ATC: J01DE01

Meccanismo d'azione:

Cefepima è un agente antibatterico ad ampio spettro battericida, attivo contro un'ampia gamma di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, incluse alcune forme resistenti agli antibiotici aminoglicosidici o alle cefalosporine di terza generazione.

Cefepima è resistente all'azione idrolitica di molte beta-lattamasi. Ha una bassa affinità per le beta-lattamasi codificate dai cromosomi e presenta una rapida penetrazione nella parete cellulare dei batteri Gram-negativi.

Meccanismi di resistenza

La resistenza batterica alla cefepima può risultare secondaria ai seguenti meccanismi:

- Idrolisi da beta-lattamasi. Cefepima è stabile nei confronti della maggior parte delle beta-lattamasi ma può essere idrolizzata da alcune beta-lattamasi ad ampio spettro e dagli enzimi codificati dai cromosomi che sono soprattutto presenti nell'*Escherichia coli* e nella *Klebsiella pneumoniae*.

- Ridotta affinità delle proteine leganti le penicilline (PBPs) alla cefepima. La resistenza acquisita allo *Streptococcus pneumoniae* e agli altri streptococchi è dovuta alle modifiche delle PBPs esistenti come risultato di mutazioni. D'altro canto la formazione di PBP aggiuntive, con ridotta affinità alla cefepima, è responsabile della resistenza negli stafilococchi meticillino-resistenti
- Membrana esterna non penetrabile.
- Pompe di efflusso al farmaco.

Può coesistere più di uno di questi meccanismi di resistenza in una singola cellula batterica. A seconda del(i) meccanismo(i) presente(i), i batteri possono esprimere resistenza crociata tra diversi o tutti i beta-lattamici e/o farmaci antibatterici delle altre classi.

Nel corso del trattamento la resistenza può svilupparsi nelle seguenti specie di batteri: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (in particolare aeruginosa), *Morganella* e *Serratia*.

Valori di concentrazione critica (breakpoints)

Sono state determinate le seguenti concentrazioni minime inibenti per patogeni sensibili (S) e resistenti (R) secondo EUCAST (02.11.2013):

Organismi	MIC Breakpoints (mg/L)	
	Sensibili ≤	Resistenti >
Enterobacteriaceae	1	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	8 ¹	8
<i>Acinetobacter spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	Nota ²	Nota ²
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Nota ³	Nota ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 ⁴	2
<i>Streptococchi gruppo viridans</i>	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25 ⁴	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	--	--
<i>Neisseria meningitidis</i>	--	--
Anaerobi Gram-positivi ad eccezione di <i>Clostridium difficile</i>	--	--
Anaerobi Gram-negativi	--	--
Breakpoints ⁵ non specie correlati	4	8

¹ I breakpoints si riferiscono alla terapia ad altadose (2 g x 3).

² La suscettibilità degli stafilococchi alle cefalosporine può essere dedotta dalla suscettibilità alla cefoxitina che non ha breakpoints e non deve essere impiegata nelle infezioni da stafilococchi.

³ La suscettibilità beta-lattamica degli streptococchi beta-emolitici gruppi A, B, C e G può essere dedotta dalla suscettibilità alla penicillina.

⁴ Gli isolati con valori MIC al di sopra del breakpoint suscettibile sono molto rari o non sono stati ancora riportati. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su qualsiasi isolato devono essere ripetuti e se il risultato viene confermato il campione deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Fino a quando vi è evidenza di risposta clinica per isolati confermati con valori MIC al di sopra del breakpoint resistente attuale essi devono essere riportati come resistenti.

⁵ Breakpoints PK/PD.

--“indica che non è raccomandato il test di suscettibilità in quanto la specie non costituisce un buon bersaglio di trattamento per il farmaco.

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente per specie selezionate ed è auspicabile ottenere le informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano le infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza di resistenza locale è tale che l'appropriatezza d'uso è messa in dubbio in almeno alcuni tipi di infezioni, può essere richiesta la consulenza di esperti.

Specie comunemente sensibili	
Microrganismi Gram-positivi aerobi	Staphylococcus aureus e stafilococchi coagulasi-negativi compreso i ceppi che producono beta-lattamasi. <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microrganismi Gram-negativi aerobi	<i>Acinetobacteria spp</i> <i>Aeromonas spp</i> <i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacteria spp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> , inclusi i ceppi che producono beta-lattamasi <i>Klebsiella spp</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> , inclusi i ceppi che producono beta-lattamasi <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus spp</i> <i>Providencia spp</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Serratia spp</i>

Specie naturalmente resistenti	
Microrganismi Gram-positivi aerobi	<i>Enterococcus spp</i> <i>Listeria spp</i>
Microrganismi Gram-negativi aerobi	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella spp</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi	Batteri anaerobi compresi i <i>Bacteroidi</i> e il <i>Clostridium difficile</i>
Altri batteri	<i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Cefepima viene completamente assorbito dopo somministrazione i.m.

Distribuzione:

Adulti: le concentrazioni plasmatiche medie di cefepima, dopo una singola infusione e.v. (di 30 minuti) o dopo iniezione i.m. di 500 mg, 1g e 2 g in maschi adulti, sono riportate in Tabella 1. Le concentrazioni medie nei tessuti e nei fluidi biologici sono riportate nella Tabella 2. Dopo somministrazione intramuscolare cefepima è totalmente assorbito.

Tabella 1: Concentrazioni plasmatiche medie di cefepima (microgrammi/ml)

Dose di Cefepima	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
500 mg e.v.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g e.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g e.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg 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

fluidi biologici sono riportate nella Tabella 2.

Il legame del cefepima alle proteine sieriche è in media il 16,4% ed è indipendente dalle concentrazioni sieriche.

Tabella 2: Concentrazioni medie di cefepima in vari tessuti biologici (microgrammi/g) e liquidi biologici (microgrammi/g)

Tessuto o liquido	Dose (e.v.)	Tempo dal prelievo (h)	Concentrazione media
Urine	500 mg	0-4	292
	1g	0-4	926
	2g	0-4	3120
Bile	2g	9,4	17,8
Fluido peritoneale	2g	4,4	18,3
Fluido interstiziale	2g	1,5	81,4
Mucosa bronchiale	2g	4,8	24,1
Espettorato	2g	4,0	7,4
Prostata	2g	1,0	31,5
Appendice	2g	5,7	5,2
Colecisti	2g	8,9	11,9

Biotrasformazione:

Cefepima è metabolizzata in N-metilpirrolidina, che è rapidamente convertita in N-ossido.

L'85% circa della dose somministrata viene eliminato immutato nelle urine con conseguenti alte concentrazioni nelle urine. Meno dell'1% della dose somministrata è eliminata come N-metilpirrolidina, il 6,8% come N-ossido e il 2,5% come epimero di cefepima.

Eliminazione:

L'emivita media di eliminazione di cefepima è di 2 ore ed è indipendente dalla dose nell'intervallo compreso tra 250 mg e 2 g. Non vi è alcuna evidenza di accumulo nei soggetti sani trattati con dosi fino a 2 g e.v. ogni 8 ore per 9 giorni. La clearance corporea totale è di 120 ml/min. La clearance renale media di cefepima è di 110 ml/min, suggerendo un'eliminazione quasi esclusivamente attraverso i reni, in particolare per filtrazione glomerulare.

Popolazioni speciali:

Compromissione renale:

L'emivita di eliminazione è prolungata nei pazienti con diversi gradi di compromissione renale pertanto, si raccomanda l'aggiustamento del dosaggio.

Compromissione epatica:

La farmacocinetica di cefepima non risulta modificata nei pazienti con compromissione epatica trattati con dosaggi di 1 g. In questa popolazione di pazienti non è necessario modificare il dosaggio di Cefepima Hospira.

Anziani:

In soggetti volontari sani di 65 anni o più trattati con una dose singola di 1 g di cefepima e.v. i valori AUC sono risultati maggiori e i valori della clearance renale più bassi rispetto a quelli di giovani adulti. L'aggiustamento della dose è richiesto nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

Degli oltre 6400 adulti trattati con cefepima negli studi clinici, il 35% avevano 65 anni o più e il 16% avevano 75 anni o più. Negli studi clinici quando il paziente anziano era trattato con il dosaggio raccomandato per i pazienti adulti, l'efficacia e la sicurezza clinica erano confrontabili a quelle nei pazienti non anziani salvo nei casi in cui il paziente soffriva di insufficienza renale. Si registrava un modesto aumento dell'emivita di eliminazione e valori di clearance renale più bassi rispetto a quelli osservati nei soggetti più giovani. L'aggiustamento del dosaggio è raccomandato se la funzione renale è compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti pediatriche:

La farmacocinetica di cefepima con dosaggi singoli e multipli è stata valutata nei pazienti di età compresa tra 2,1 mesi e 11,2 anni con dosaggi di 50 mg/kg per infusione e.v. o iniezione i.m.; sono stati somministrati dosaggi multipli ogni 8 o 12 ore per almeno 48 ore.

A seguito della somministrazione e.v. singola la clearance totale è risultata essere di 3,3 ml/min/kg, con un volume di distribuzione di 0,3 l/kg. L'emivita di eliminazione era di 1,7 ore, con un recupero medio nelle urine di cefepima immodificato nell'ordine del 60,4% della dose, la clearance renale risultava essere la principale via di eliminazione (2,0 ml/min/kg).

Le concentrazioni plasmatiche medie di cefepima allo *steady state* dopo somministrazione di dosi e.v. multiple risultavano essere simili a quelle osservate dopo la 1° dose, con solo un modesto accumulo dopo dosaggi ripetuti.

Allo *steady state* dopo trattamento i.m., i livelli dei picchi plasmatici medi erano di 68 microgrammi/ml, dopo 0,75 ore. La biodisponibilità era in media dell'82% dopo terapia intramuscolare.

Le concentrazioni di cefepima nel liquido cerebrospinale (CSF) in relazione al plasma sono dettagliate di seguito:

Tabella 3: Concentrazioni plasmatiche e nel liquido CSF medie nei bambini*

Prelievo del campione (h)	N	Concentrazione plasmatica (microgrammi/ml)	Concentrazione nel CSF (microgrammi/ml)	Rapporto CSF/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)	0,17 (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)

* L'età dei pazienti era compresa tra 3,1 mesi e 12 anni. I pazienti con sospetta infezione del SNC sono stati trattati con 50 mg/kg ogni 8 ore, per infusione di durata compresa tra i 5 e i 20 minuti. I prelievi di plasma e del liquido cerebrospinale sono stati eseguiti in tempi subordinati alla fine dell'infusione il 2° o il 3° giorno di trattamento.

Altri:

Il miglioramento clinico è stato segnalato nei pazienti con fibrosi cistica quando cefepima veniva usato nel trattamento delle esacerbazioni polmonari acute. La farmacocinetica di cefepima non risultava modificata nei pazienti con fibrosi cistica e con funzionalità epatica compromessa trattati con dose unica di 1 g. Non è necessario modificare la dose di Cefepima Hospira in questa popolazione di pazienti.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD):

L'attività antibatterica dipende dal tempo in cui la concentrazione del medicinale supera la MIC nel rapporto siero/urine libero.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sebbene non siano stati condotti studi a lungo termine negli animali per valutare il potenziale carcinogenetico, test *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che cefepima non è genotossico.

Nel ratto non è stato segnalato un calo della fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina

6.2 Incompatibilità

Per il rischio di incompatibilità fisico o chimica, le soluzioni di Cefepima Hospira **non** devono essere miscelate insieme ai seguenti antibiotici: metronidazolo, vancomicina, gentamicina, tobramicina e netilmicina. Nel caso in cui la terapia concomitante sia indicata, questi medicinali devono essere somministrati separatamente.

Questo medicinale non deve essere miscelato insieme ad altri medicinali fatta eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Confezione integra

2 anni

Dopo prima apertura

Il medicinale deve essere usato immediatamente dopo prima apertura.

Medicinale ricostituito:

Quando utilizzato per la somministrazione intramuscolare

Acqua per preparazioni iniettabili:

La stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore tra 15°C e 25°C oppure per 7 giorni tra 2°C e non oltre 8°C.

Soluzione di Lidocaina cloridrato 5 mg/ml (0,5%) o 10 mg/ml (1%):

La stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore tra 15°C e 25°C oppure per 7 giorni tra 2°C e non oltre 8°C.

Quando utilizzato per la somministrazione endovenosa

Acqua per preparazioni iniettabili, soluzioni iniettabili di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (con o senza glucosio 50 mg/ml (5%)), soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%), soluzione iniettabile di Ringer lattato (con o senza glucosio 50 mg/ml (5%)), o soluzione iniettabile di sodio lattato 18,7 mg/ml (M/6):

La stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore tra 15°C e 25 °C o per 7 giorni tra 2°C e non oltre 8°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso come le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non sono superiori alle 24 ore tra 2°C e 8°C, salvo il caso in cui la ricostituzione sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale temperatura di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione del medicinale, consultare il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente Tipo I da 20 ml chiusi con tappo di gomma bromobutilica e ghiera in alluminio.

Contenuto per confezione: 1, 5 o 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo ricostituzione la soluzione assume una colorazione tra il giallo chiaro e l'ambrato.

Somministrazione endovenosa:

Per la somministrazione endovenosa diretta Cefepima Hospira deve essere ricostituita con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%), soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) con glucosio 50 mg/ml (5%), soluzione iniettabile di Ringer lattato, soluzione iniettabile di Ringer lattato più glucosio 50 mg/ml (5%) oppure soluzione iniettabile di sodio lattato 18,7 mg/ml (M/6). Le soluzioni preparate sono iniettate lentamente nell'arco di 3-5 minuti sia direttamente in vena o direttamente nella cannula di un sistema infusionale mentre il paziente riceve un'infusione di soluzione e.v. compatibile.

Per le infusioni e.v., la polvere viene ricostituita come descritto sopra per iniezioni endovenose dirette. Una quantità adeguata della soluzione ricostituita viene aggiunta al dispositivo per infusione endovenosa contenente una soluzione per infusione e.v. compatibile. La soluzione deve essere somministrata in un arco di tempo di circa 30 minuti.

Somministrazione intramuscolare:

Preparare la soluzione ricostituita per la somministrazione intramuscolare utilizzando 1 g di Cefepima Hospira diluito in 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di lidocaina cloridrato 5 mg/ml (0,5%) o 10 mg/ml (1%).

Cefepima Hospira è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (con o senza glucosio 50 mg/ml (5%)), soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%), soluzione iniettabile di Ringer lattato (con o senza glucosio 50 mg/ml (5%)), soluzione iniettabile di sodio lattato 18,7 mg/ml (M/6).

La seguente tabella contiene le istruzioni per la ricostituzione della polvere:

Dosaggio	Solvente da aggiungere (ml)	Concentrazione (approssimativa, in mg/ml)
1 g e.v.	10,0	90
2 g e.v.	10,0	160
1 g i.m.	3,0	230

Cefepima Hospira può essere somministrata simultaneamente ad altri antibiotici o altri medicinali purché non si usi la stessa siringa, lo stesso flacone per infusione o lo stesso sito di iniezione. Le soluzioni di Cefepima Hospira sono compatibili con amikacina, ampicillina, clindamicina, eparina, potassio cloruro, teofillina.

Come le altre cefalosporine, dopo ricostituzione la soluzione può diventare giallognola e questo non corrisponde ad una diminuzione di attività. La soluzione deve essere usata solo se trasparente e senza particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.l. – Via Orazio, 20/22 – 80122 Napoli

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042477012 - "1g Polvere Per Soluzione Iniettabile O Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro DA 20 ML

042477024 - "1g Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 5 Flaoncini In Vetro da 20 ML
042477036 - "1g Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 10 Flaoncini In Vetro da 20 ML
042477048 - "2g Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 1 Flaoncino In Vetro da 20 ML
042477051 - "2g Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 5 Flaoncini In Vetro da 20 ML
042477063 - "2g Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 10 Flaoncini In Vetro da 20 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: {DD month YYYY}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco