

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Maxipime, 1 g süste- või infusioonilahuse pulber

Maxipime, 2 g süste- või infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Viaal sisaldab 1 g või 2 g tsefepiimi (tsefepiimvesinikkloriidmonohüdraadina).

INN. *Cefepimum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber.

Tsefepiimvesinikkloriid on valge kuni kahvatukollase värvusega ning lahustub hästi vees.

Valmislahuse värvus varieerub värvitust kuni merevaigukollaseni.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tsefepiimile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: luude ja liigeste infektsioon, meningiit, naha- ja pehmete kudede infektsioon, pneumoonia, sepsis, kuseteede infektsioon, esialgne ravi febrilise neutropeeniaga haigel (neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$  või  $1,0 \times 10^9/l$  prognoositava langusega), kui metitsilliinresistentne grampositiivne infektsioon on ebatõenäoline.

Märkus

Tõsise infektsiooni riskiga patsientidel (nt hiljutise luuüdi trasnsplantatsiooni järgselt, hüpotensiooni, hematoloogilise kasvaja, samuti kestva või raske neutropeenia korral) ei ole antimikroobne monoterapia kohane. Tsefepiimi monoterapia efektiivsus sellistel patsientidel ei ole piisavalt tõestatud.

*Pseudomonas aeruginosa* infektsiooni korral kombineeritakse tsefepiimi alati aminoglükosiidiga. III ja IV põlvkonna tsefalosporiine kasutatakse juhul kui on tõestatud või alust oletada haigustekitaja resistentsust penitsilliinide ja/või I ja II põlvkonna tsefalosporiinide suhtes.

Võimaluse korral tuleb enne ravi alustamist määrata haigustekitaja ja selle tundlikkus tsefepiimile ning ravis teha vajalikud muudatused pärast tundlikkuse selgumist.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

#### Kliiniliselt oluline toimespekter

*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus*, *Pseudomonas* (esineb resistentsid tüvesid), *Providencia*, *Serratia*, *Staphylococcus* (välja arvatud metitsilliinresistentne *Staphylococcus aureus* ja metitsilliinresistentne *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus* (kaasaarvatud paljud penitsilliinresistentsed *Streptococcus pneumoniae* tüved).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Maxipime võib manustada veeni või lihasesse. Annus ja manustamistee valik olenevad mikroorganismi tundlikkusest, infektsiooni raskusest, neerufunktsioonist ja patsiendi üldseisundist.

### **Lahuse ettevalmistamine süsteks või infusiooniks**

Maxipime süstelahuse pulber tuleb lahustada tabelis 1 näidatud lahusti koguses; kasutada võib vaid selle tabeli järel loetletud lahusteid (vt lõik 6.2).

**Tabel 1. Maxipime lahuse valmistamine**

Viaali suurus	Lisatava lahusti maht (ml)	Saadava lahuse maht (ml)	Tsefepiimi ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)
<b>Intravenoosne</b>			
1 g viaal	10,0	11,4	90
2 g viaal	10,0	12,8	160
<b>Intramuskulaarne</b>			
1 g viaal	3,0	4,4	230

### **Veeni manustamine**

Intravenoosne manustamine on soovitatav raske või eluohtliku infektsiooniga patsientidele, eriti kui esineb šoki võimalus.

Otseseks veeni manustamiseks tuleb Maxipime lahustada steriilse süsteveega, 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidi lahusega. Lahustite mahud on toodud tabelis 1. Valmislahus tuleb süstida aeglaselt otse veeni 3...5 minuti jooksul või infusioonisüsteemi, kui patsient saab samal ajal sobivat intravenoosselt manustatavat lahust (vt lõik 6.2).

**Intravenoosseks infusiooniks** tuleb Maxipime süstelahuse pulber lahustada vastavalt eeltoodud juhiste otseseks veeni manustamiseks (vt tabel 1), seejärel lisada sobiv kogus valmislahust sobivale intravenoosselt manustatavale lahusele ning infundeerida veeni ligikaudu 30 minuti jooksul.

Märkus: parenteraalselt manustatavaid ravimeid tuleb enne manustamist kontrollida osakeste puudumise suhtes ning osakeste leidumisel ei tohi neid manustada.

### **Lihasesse manustamine**

Maxipime süstelahuse pulber tuleb lahustada ühes järgnevalt toodud lahustest tabelis 1 toodud mahus: steriilne süstevesi, 0,9% naatriumkloriidi lahus, 5% glükoosi lahus või bakteriostaatiline süstevesi parabeenide või bensüülalkoholiga. Valmislahus tuleb manustada sügavale suurde lihasesse (nt tuharalihase ülemine välimine kvadrant). Farmakokineetika uuringus manustati annused kuni 1 g (maht < 3,1 ml) ühte süstekohta. Maksimaalne ühekordne annus (2 g/6,2 ml) manustati kahte süstekohta. Kuigi Maxipime võib lahustada ka 0,5% või 1,0% lidokaiinvesinikkloriidi lahuses, ei ole see tavaliselt vajalik, sest Maxipime ei põhjusta lihasesse süstimisel valu või on see valu vähene.

### **Soovitatavad annused**

#### **Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga > 40 kg**

Maxipime annused normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga üle 40 kg on toodud järgnevas tabelis (tabel 2).

**Tabel 2.**

<b>Soovitatud annustamisskeem normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga üle 40 kg *</b>		
<b>Infektsioon</b>	<b>Annus ja manustamistee</b>	<b>Annustamissagedus</b>
Kerge kuni keskmise raskusega kuseteede infektsioon	500 mg...1 g i.v. või i.m.	iga 12 tunni järel

Kerge kuni keskmise raskusega infektsioon (välja arvatud kuseteede infektsioon)	1 g i.v. või i.m.	iga 12 tunni järel
Raske infektsioon	2 g i.v.	iga 12 tunni järel
Väga raske või eluohtlik infektsioon (sh tundmata päritoluga palavik neutropeeniaga haigel)	2 g i.v.	iga 8 tunni järel

\*Ravi kestvus on tavaliselt 7...10 päeva, raske infektsiooni korral ka rohkem. Febriilse neutropeenia empiirilise ravi kestvus on tavaliselt 7 päeva või kuni neutropeenia kadumiseni.

### **Lapsed (alates 1 kuu vanusest, normaalse neerufunktsiooniga)**

#### **Tavaliselt soovitatavad annused:**

*Pneumoonia, kuseteede infektsioonid, naha ja pehmete kudede infektsioonid.*

Üle 2 kuu vanused imikud ja lapsed kehakaaluga  $\leq 40$  kg: 50 mg/kg iga 12 tunni järel 10 päeva vältel. Raskema infektsiooni korral on annustamise intervall 8 tundi.

*Septitseemia, bakteriaalne meningiit, tundmata päritoluga palaviku esialgne ravi neutropeeniaga haigel.*

Üle 2 kuu vanused imikud ja lapsed kehakaaluga  $\leq 40$  kg: 50 mg/kg iga 8 tunni järel 7-10 päeva vältel.

Kogemus Maxipime kasutamisest alla 2 kuu vanustel imikutel on piiratud.

Kasutades kogemust annusega 50 mg/kg ning farmakokineetilisi andmeid üle 2 kuu vanuste imikute puhul, võib soovitada 1-2 kuu vanuste imikute annuseks 30 mg/kg kohta iga 8 kuni 12 tunni järel.

Üle 2 kuu vanuste imikute annus 50 mg/kg kui ka 1-2 kuu vanuste imikute annus 30 mg/kg kohta on võrreldavad täiskasvanu 2 g annusega. Imikutele tuleb manustada Maxipime ettevaatusega.

Lastele kehakaaluga üle 40 kg kehtivad täiskasvanute annused (vt tabel 2).

Üle 12-aastaste laste puhul, kelle kehakaal on alla 40 kg tuleb kasutada kehakaaluga alla 40 kg nooremate patsientide annustamissoovitusi. Laste annused ei tohiks ületada täiskasvanute maksimaalset lubatud annust (2 g iga 8 tunni järel).

Kogemused lihasesisesest manustamisest lastel on piiratud.

### **Neerupuudulikkusega patsiendid**

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb tsefepiimi annust kohandada vastavalt neerude eliminatsiooni kiirusele. Tsefepiimi algannus kerge kuni keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral on sama, mis normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Tsefepiimi soovitatavad säilitusannused neerupuudulikkusega täiskasvanutele on toodud tabelis 3.

**Tabel 3. Säilitusannuste manustamisskeem neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidele**

Kreatiini kliirens (ml/min)	Soovitatud säilitusannus			
	> 50	2 g iga 8 tunni järel	2 g iga 12 tunni järel	1 g iga 12 tunni järel
30...50	2 g iga 24 tunni järel	2 g iga 24 tunni järel	1 g iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel
11...29	2 g iga 24 tunni järel	1 g iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel
$\leq 10$	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	250 mg iga 24 tunni järel	250 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüs*	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 24 tunni järel

\* Annuse vähendamine neil patsientidel on farmakokineetiliselt põhjendatud. Hemodialüüsi saavatele patsientidele peab manustama tsefepiimi järgnevalt: esimesel ravipäeval 1 g ja järgnevatel 500 mg päevas. Febriilse neutroopenia korral tuleb manustada 1 g päevas. Dialüüsi-päevadel tuleb tsefepiimi manustada dialüüsi järgselt. Kui võimalik, tuleb tsefepiimi manustada päeviti ühel ja samal kellaajal.

### **Dialüüsitavad patsiendid**

Hemodialüüsi alguses organismis leiduvast tsefepiimist ligikaudu 68% eemaldatakse 3 tundi kestva hemodialüüsi käigus. Pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatele patsientidele võib tsefepiimi manustada samades annustes, mida soovitatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidele, nt 500 mg, 1 g või 2 g olenevalt infektsiooni raskusest, kuid annustamisintervall peab olema 48 tundi.

### **Neerufunktsiooni häirega lapsed**

Kuna tsefepiim eritub peamiselt uriiniga, tuleb ka alla 12-aastaste neerupuudulikkusega laste puhul kaaluda Maxipime annuse kohandamist.

2 kuu kuni 12 aastaste (kehakaaluga <40 kg) laste annus 50 mg/kg on võrreldav täiskasvanute annusega 2 g. Annustamisintervalle tuleks suurendada ja/või annuseid vähendada vastavalt tabelis 2 toodule.

### **Maksafunktsiooni häirega patsiendid**

Maksafunktsiooni häirega patsientidele ei ole vaja annust kohandada.

### **Eakad patsiendid**

Annust tuleb kohandada vastavalt neerufunktsioonile, kui see on häiritud, sest eakad patsiendid võivad olla tundlikumad tsefepiimi suurema ekspositsiooni suhtes (vt lõik 4.4).

## **4.3 Vastunäidustused**

Maxipime on vastunäidustatud patsientidel, kellel on ülitundlikkus tsefepiimi või ravimi ükskõik millise abiaine, tsefalosporiinide, penitsilliinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.**

Maxipime annust peab kohandama neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <50 ml/min) haigetel või teiste seisundite korral, mis kahjustavad neerufunktsiooni, kompenseerimaks ravimi aeglustunud eritumist neerude kaudu. Neerupuudulikkuse või teiste neerufunktsiooni kahjustavate seisundite puhul võib tavaliste annuste korral antibiootikumi seerumikontsentratsioon püsida kauem kõrge, seetõttu tuleb viimatinimetatud patsientidel vähendada säilitusannuseid. Annus tuleb määrata vastavalt neerukahjustuse astmele, infektsiooni raskusastmele ja tekitaja tundlikkusele (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Maxipime turustamise käigus on registreeritud tõsiseid kõrvaltoimeid: pöörduv entsefalopaatia (teadvuse häire, sealhulgas segasus, hallutsinatsioon, stuupor ja kooma), müokloonus, krambid (sealhulgas mittekonvulsivne *status epilepticus*), ja/või neerupuudulikkus (vt lõik 4.8). Enamustel juhtudel oli kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidele manustatud Maxipime kohandamata annuseid. Üldjuhul neurotoksilised nähud taandusid pärast tsefepiim-ravi lõpetamist ja/või hemodialüüsi järgselt, kuigi on esinenud ka üksikuid surmajuhtumeid.

*Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisusest (CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ravimite, sealhulgas ka Maxipime kasutamisel. See võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni fataalse koliidini. CDAD võimalusega tuleb arvestada kõikidel juhtudel, kui patsiendil esineb pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus. Kuna CDAD juhtudest on teatatud kuni kahe kuu jooksul pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist, peab hoolikalt jälgima varasemat ravi. CDAD kahtluse või kinnitumise korral tuleb katkestada antibiootikumide kasutamine, kui see ei ole otseselt seotud *C. difficile* vastase raviga.

Nefrotoksiliste ravimite (nt aminoglükosiidid, tugevatoimelised diureetikumid) ja Maxipime samaaegsel manustamisel tuleb neerufunktsiooni hoolikalt kontrollida.

Antibiootikume tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on esinenud millegi suhtes allergia, eriti raviallergia. Kui Maxipime kasutamisel tekib allergia, tuleb ravimi kasutamine lõpetada ja rakendada vastavat ravi. Raske ülitundlikkusreaktsiooni korral võib olla vajalik manustada adrenaliini ja rakendada toetavat ravi.

Nagu kõigi antibiootikumide puhul, võib ka Maxipime kasutamisel tekkida mittetundlike mikroorganismide ülekasv. Superinfektsiooni tekkimisel ravi ajal tuleb rakendada vastavaid ravimeetmeid.

Kliinilistes uuringutes on Maxipime'ga ravitud üle 6400 täiskasvanu, nendest 35% on 65 eluaastat või vanemad ning 16% 75 eluaastat või vanemad. Kliinilistes uuringutes manustati eakatele patsientidele täiskasvanutele soovitatud tavalisi annuseid. Kliiniline efektiivsus ja ohutus olid võrreldavad mitte-eakate täiskasvanute kliinilise efektiivsuse ja ohutusega, välja arvatud juhud, kui oli tegemist neerupuudulikkusega patsientidega. Võrreldes nooremate patsientidega oli eliminatsiooni poolväärtusaeg mõõdukalt pikenenud ja neerukliirens aeglustunud. Annust on soovitatav kohandada juhul, kui neerufunktsioon on häiritud.

Tsefepiim elimineerub neerude kaudu ja neerupuudulikkusega patsiendid on ohustatud ravimi võimalikust toksilisest reaktsioonist. Eakatel patsientidel võib esineda neerufunktsiooni häire, seetõttu peab jälgima annuse suurust ning neerufunktsiooni (vt lõigud 4.8 ja 5.2). Tsefepiimi tavalise annuse kasutamisel neerupuudulikkusega eakatel patsientidel on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a pöördvõntsefalopaatia (teadvuse häire, sealhulgas segasus, hallutsinatsioon, stuupor ja kooma), müokloonus, krampid (sealhulgas mittekonvulsivne *status epilepticus*), ja/või neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoime uuringuid ei ole teostatud.

Hemolüüsumata vere analüüsil võib Coombs'i test olla valepositiivne (vt. lõik 4.8).

#### 4.6 Rasedus ja imetamine

Reproduktiivsusuuringud hiirte, rottide ja küülikutega ei näidanud fertiilsuse vähenemist või ohtu lootele; kontrollitud uuringud rasedate naistega puuduvad.

Raseduse ajal võib Maxipime kasutada vaid kindla näidustuse olemasolul.

Tsefepiim eritub väga väikestes kogustes rinnapiima. Maxipime kasutamine imetavatel emadel nõuab ettevaatust.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Maxipime toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemisvõimele ei ole uuritud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Maxipime on üldiselt hästi talutav. Kliinilistes uuringutes (N=5598) olid kõige tavalisemateks kõrvaltoimeteks seedetrakti sümptomid ja ülitundlikkusreaktsioonid. Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed, mis olid kindlalt, tõenäoselt või võimalikult seotud Maxipime kasutamisega.

**Tabel 4 Kliinilistes uuringutes või turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt Harv	suu kandidoos, vaginaalne infektsioon kandidoos
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Sage	positiivne Coombsi test protrombiini aja pikenemine, tromboplastiini aja osaline pikenemine, aneemia, eosinofiilia

	Aeg-ajalt Teadmata	trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, agranulotsütoos
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Harv Teadmata	anafülaktiline reaktsioon anafülaktiline šokk
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Teadmata	uriinis glükoos valepositiivne
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Teadmata	segasusseisund, hallutsinatsioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt Harv Teadmata	peavalu krambid, paresteesia, düsgeusia, peapööritus kooma, stuupor, entsefalopaatia, teadvuse häire, müokloonus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Sage Harv Teadmata	flebiit infusioonikohal vasodilatatsioon hemorraagia
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Harv	düspnoe
<b>Seedetrakti häired</b>	Sage Aeg-ajalt Harv Teadmata	kõhulahtisus pseudomembranoosne koliit, koliit, iiveldus, oksendamine valu kõhus, kõhukinnisus gastrointestinaalne häire
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Sage	alaniinaminotransferaasi, aspartaaminotransferaasi, bilirubiini sisalduse suurenemine
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sage Aeg-ajalt Teadmata	lööve erüteem, urtikaaria, sügelus epidermise toksiline nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Aeg-ajalt Teadmata	veres kusi happe lämmastiku ja seerumis kreatiini sisalduse suurenemine neerupuudlikkus, toksiline nefropaatia
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Harv	kihelus genitaalidel
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage Aeg-ajalt Harv	infusioonikoha reaktsioon, valu süstekohal, põletik süstekohal pürektsia, põletik infusioonikohal külmavärinad
<b>Uuringud</b>	Sage	alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine

#### 4.9 Üleannustamine

Tõsise üleannustamise korral, eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel, saab tsefepiimi seerumis sisaldust vähendada hemodialüüsiga. Peritoneaaldialüüs on toimetu. Juhuslik üleannustamine võib olla tingitud sellest, et neerufunktsiooni häiretega patsientidele manustatakse suuri annuseid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED.

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused.

Farmakoterapeutiline grupp: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; tsefepiim  
ATC-kood: J01DE01

Tsefepiim on bakteritsiidne ravim, mis pärsib bakterirakukesta sünteesi. Tsefepiim on laia toimespektriga, toimides nii grampositiivsetesse kui ka -negatiivsetesse bakteritesse, sealhulgas ka enamikesse aminoglükosiididele ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidele resistentssetesse tüvedesse. Tsefepiim on tugevalt resistentsne enamuse beetalaktamaaside hüdrolyüsi suhtes, on väikese afiinsusega kromosomaalselt kodeeritud beetalaktamaasidele ning penetreerub kiirelt gramnegatiivsete bakterite rakku.

Uuringutes, kus kasutati *Escherichia coli* ja *Enterobacter cloacae*, seostus tsefepiim kõrgema afiinsusega penitsilliini siduva proteiiniga (PBP)-3, seejärel PBP-2, PBP-1a ja PBP-1b. PBP-2 seotus oli oluliselt kõrgema afiinsusega kui teistel parenteraalselt kasutatavatel tsefalosporiinidel. See võib suurendada antibakteriaalset aktiivsust. Tsefepiimi mõõdukas afiinsus PBP-1a ja PBP-1b suhtes toetab arvatavasti samuti üldist bakteritsiidset aktiivsust.

Enamuses uuringutes on tsefepiim osutunud bakteritsiidseks paljude bakterite suhtes minimaalse bakteritsiidse kontsentratsiooni ja surmamiseks vajaliku aja analüüsi tulemuste põhjal. Tsefepiimi MBC/MIC oli  $\leq 2$  rohkem kui 80% uuritud grampositiivse ja gramnegatiivse tüve suhtes. Sünergia aminoglükosiididega on tõestatud *in vitro* peamiselt *Pseudomonas aeruginosa* tüvedega.

Tsefepiim on osutunud toimivaks enamuse järgmiste bakterite tüvede suhtes:

#### **Grampositiivsed aeroobid**

*Staphylococcus aureus* (sealhulgas beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

*Staphylococcus epidermidis* (sealhulgas beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

Teised stafülokokid, kaasa arvatud *S. hominis*, *S. saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes* (grupp A streptokokid)

*Streptococcus agalactiae* (grupp B streptokokid)

*Streptococcus pneumoniae* (sealhulgas penitsilliiniresistentsed tüved mille MIC penitsilliinile on 0,1 kuni 1 mikrogramm/ml)

Teised beetahemolüütilised streptokokid (grupid C, G, F), *S. bovis* (grupp D), *Viridans* streptokokid.

Märkus: enamused enterokokkide tüvesid (nt *Enterococcus faecalis*) ja metitsilliiniresistentsed stafülokokid on resistentsed enamuse tsefalosporiinide suhtes, sealhulgas ka tsefepiim.

#### **Gramnegatiivsed aeroobid**

*Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*)

*Aeromonas hydrophila*

*Capnocytophaga* spp.

*Citrobacter* spp. kaasa arvatud *C. diversus*, *C. freundii*

*Campylobacter jejuni*

*Enterobacter* spp. kaasa arvatud *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*

*Escherichia coli*

*Gardnerella vaginalis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae* (sealhulgas beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

*Haemophilus parainfluenzae*

*Hafnia alvei*

*Klebsiella* spp. kaasa arvatud *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*

*Legionella* spp.

*Morganella morganii*

*Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (sealhulgas beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

*Neisseria gonorrhoeae* (sealhulgas beetalaktamaasi produtseerivad tüved)

*Neisseria meningitidis*

*Pantoea agglomerans* (varasema nimega *Enterobacter agglomerans*)

*Proteus* spp. sealhulgas *P. mirabilis*, *P. vulgaris*

*Providencia* spp. sealhulgas *P. rettgeri*, *P. stuartii*

*Pseudomonas* spp. sealhulgas *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*

*Salmonella* spp.

*Serratia*, sealhulgas *S. marcescens*, *S. liquefaciens*

*Shigella* spp.  
*Yersinia enterocolitica*

Märkus: tsefepiim on inaktiivne paljude *Stenotrophomonas maltophilia* tüvede (varasemad nimed *Xanthomonas maltophilia* ja *Pseudomonas maltophilia*) suhtes.

### Anaeroobid

*Bacteroides* spp.  
*Clostridium perfringens*  
*Fusobacterium* spp.  
*Mobiluncus* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Prevotella melaninogenica* (varasem nimi *Bacteroides melaninogenicus*)  
*Veillonella* spp.

Märkus: tsefepiim on inaktiivne *Bacteroides fragilis* ja *Clostridium difficile* suhtes

Konkreetsel tüvel võib omandatud resistentsus varieeruda geograafiliselt ning ajaliselt. Resistentsuse kohta tuleb andmeid küsida kohalikust bakterioloogia laboratooriumist ning sellega tuleb arvestada empiirilise ravi valikul.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Erinevatel ajahetkedel mõõdetud tsefepiimi keskmised plasmakontsentratsioonid tervetel täiskasvanud meestel pärast 500 mg, 1 g ja 2 g ühekordset 30-minutilist veeniinfusiooni või lihasesse süstimist on toodud tabelis 5.

**Tabel 5. Tsefepiimi keskmine plasmakontsentratsioon (mikrogrammi/ml) tervetel täiskasvanud meestel**

Tsefepiimi annus	0,5 t	1 t	2 t	4 t	8 t	12 t
500 mg i.v.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1000 mg i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2000 mg i.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
1000 mg i.m.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2000 mg i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

### Imendumine

Tsefepiim imendub lihasesisese manustamise järel täielikult.

### Jaotumine

Tsefepiimi kontsentratsioonid kehakudedes ja kehavedelikes on toodud tabelis 6. Seerumi valkudega seondub tsefepiim keskmiselt 16,4%, seondumine ei sõltu kontsentratsioonist seerumis.

**Tabel 6. Tsefepiimi keskmine kontsentratsioon erinevates kehavedelikes (mikrogrammi/ml) ja kudedes (mikrogrammi/g) tervetel täiskasvanud meestel**

Kude või kehavedelik	Annus i.v.	Aeg proovi võtmiseni pärast manustamist (tundi)	Keskmine kontsentratsioon
Uriin	500 mg	0...4	292
	1 g	0...4	926

	2 g	0...4	3120
Sapp	2 g	9,4	17,8
Peritoneaalvedelik	2 g	4,4	18,3
Villivedelik	2 g	1,5	81,4
Bronhide limaskest	2 g	4,8	24,1
Röga	2 g	4,0	7,4
Prostata	2 g	1,0	31,5
Apendiks	2 g	5,7	5,2
Sapipõis	2 g	8,9	11,9

### **Metabolism**

Tsefepiim metaboliseerub N-metüülpirrolidiiniks, mis kiirelt konverteeritakse N-oksiidiks. Manustatud annusest 85% eritub uriiniga, milles tsefepiimi kontsentratsioon on kõrge. Vähem kui 1% manustatud annusest leidub uriinis N-metüülpirrolidiinina, 6,8% N-oksiidina ja 2,5% tsefepiimi epimeerina.

### **Eliminatsioon**

Tsefepiimi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 2 tundi ning see ei varieeru annustevahemikus 250 mg kuni 2 g. Kumulatsiooni ei täheldatud, kui ravimit manustati 2000 mg 8 tunnise intervalliga 9 päeva jooksul. Keskmine kogukliirens on 120 ml/min. Tsefepiimi keskmine renaalne kliirens on 110 ml/min, mis viitab sellele, et ravim eritub peaaegu täielikult uriiniga, peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel.

### **Patsientide erirühmad.**

#### **Tsüstiline fibroos**

Kopsupõletiku ägenemise ravi tsefepiimiga tsüstilise fibroosiga patsientidel näitas kliinilist paranemist (N=24, keskmine vanus 15 aastat, patsiendid vanuses 5...47 aastat), kuid bakterioloogiline eradikatsioon selles patsiendirühmas ei ole kindel. Tsüstilise fibroosiga patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetika muutusi.

#### **Neerupuudulikkus**

Eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneb erineva raskusastmega neerupuudulikkusega patsientidel ning on lineaarses sõltuvuses organismi kogukliirensist ja kreatiniini kliirensist. Seega tuleb nendel patsiendirühmadel annuseid kohandada (vt lõik 4.2). Raske neerupuudulikkusega dialüüsitavatel patsientidel on hemodialüüsi korral keskmine poolväärtusaeg 13 tundi ja pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral 19 tundi.

#### **Maksapuudulikkus**

Ravimi farmakokineetika ei muutunud maksafunktsiooni häirega patsientidel, kellele manustati 1 g tsefepiimi. Nendel patsiendirühmadel ei ole Maxipime annust vaja kohandada.

#### **Eakad**

Üle 65-aastastel tervetel täiskasvanutel, kellele manustati 1 g tsefepiimi veeni, olid AUC väärtused kõrgemad ja renaalne kliirens väiksem kui noorematel täiskasvanutel. Neerufunktsiooni häirete korral on soovitatav kohandada annuseid (vt lõigud 4.4 ja 4.2).

#### **Lapsed ja noorukid**

Tsefepiimi ühekordse ja korduvate annuste farmakokineetikat uuriti 2,1 kuu...11,2 aasta vanustel patsientidel, kellele manustati 50 mg/kg veeniinfusiooni või lihasesisese süstena; korduvad annused manustati iga 8 või 12 tunni järel vähemalt 48 tunni jooksul.

Pärast ühekordset intravenoosset annust oli organismi kogukliirens keskmiselt 3,3 ml/min/kg ja keskmine jaotusruumala 0,3 l/kg. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 1,7 tundi. Uriinis moodustas muutumatul kujul tsefepiim 60,4% manustatud annusest, renaalne kliirens on peamine eliminatsiooni tee, keskmiselt 2,0 ml/min/kg.

Tsefeipiimi keskmine plasmakontsentratsioon pärast esimest annust oli sarnane püsikontsentratsiooni tingimustes olevale, korduvate annuste puhul täheldati ainult vähest kumulatsiooni. Teised farmakokineetilised näitajad ei olnud imikutel ja lastel esimese annuse ja püsikontsentratsiooni tingimustes erinevad, olenemata annustamis skeemist (iga 12 või 8 tunni järel). Puudusid ka farmakokineetilised erinevused erinevate vanusegruppide mees- ja naispatsientide vahel.

Püsikontsentratsiooni tingimustes pärast lihasesse süstimist saavutati maksimaalne kontsentratsioon plasmal (68 mikrogrammi/ml) keskmiselt 0,75 tunniga. Püsikontsentratsiooni tingimustes oli 8. tunnil keskmine madalaim kontsentratsioon pärast lihasesse süstimist 6,0 mikrogrammi/ml. Lihasesse süstimisel oli biosaadavus 82%.

Tsefeipiimi kontsentratsioonid tserebrospinaalvedelikus (TSV) väljendatuna suhtega kontsentratsiooni plasmal on toodud tabelis 7.

**Tabel 7. Tsefeipiimi keskmised (SD) plasma- (PL) ja TSV kontsentratsioonid ning TSV/PL kontsentratsioonide suhe väikelastel ja lastel\***

Proovi aeg (tundi)	N	Plasmakontsentratsioon (mikrogrammi/ml)	TSV kontsentratsioon (mikrogrammi/ml)	CSF/PL suhe
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)

\* Patsientide vanus oli 3,1 kuust kuni 12,0 aastani, keskmine (SD) vanus oli 2,6 (3,0) aastat. Arvatava kesknärvisüsteemi infektsiooniga patsiente raviti tsefeipiimi annusega 50 mg/kg manustatuna iga 8 tunni järel 5...20 minutilise i.v. infusioonina. Plasma ja TSV proove võeti valitud patsientidel tsefeipiim-ravi 2. või 3. päeval märgitud ajal arvestades infusiooni lõppemisest.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pikaaegseid loomkatseid kartsinogeensuse uurimiseks ei ole teostatud. *In vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes on selgunud, et tsefeipiim ei ole genotoksiline. Uuringutes rottidel ei ole selgunud kahjulikku mõju fertiilsusele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

L-arginiin.

Maxipime on tsefeipiimvesinikkloriidi ja L-arginiini steriilne segu. Süstelahuse pH hoidmiseks vahemikus 4,0...6,0 on lisatud L-arginiini ligikaudu 725 mg/g tsefeipiimi kohta.

### 6.2 Sobimatus

Maxipime süstelahusele, nagu ka teiste beetalaktaamantibiootikumide puhul, ei tohi lisada metronidasooli, vankomütsiini, gentamütsiini, tobramütsiini või netilmitsiini võimaliku füüsilise või keemilise sobimatuse tõttu. Nimetatud ravimid tuleb manustada eraldi.

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud lõigus 4.2 loetletud ravimid.

Nagu ka teised tsefalosporiinid, võib Maxipime pulber ja lahus säilitamisel tumeneda; see ei mõjuta ravimi tugevust.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

Pärast lahustamist veenisiseseks või lihasesiseseks manustamiseks on lahus stabiilne 24 tundi temperatuuril kuni 25°C (vt lõigud 4.2 ja 6.2).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahustatud ravimi säilitamine vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Klaasviaalis.

Pakendis 1 viaal.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Lövőház u. 39

1024, Budapest

Ungari

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Maxipime 1 g: 152296

Maxipime 2 g: 152396

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

18.12.1996 /31.01.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2012