

Bratislava, 23.3.2018

Priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom

Riziko závažných nežiaducich reakcií vrátane encefalopatie súvisiace s podávaním Maxipime® 1 g (cefepím) predovšetkým u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostali dávky prekračujúce odporúčania.

Vážená pani doktorka, Vážený pán doktor,

po dohode so Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) sa na Vás obracia spoločnosť Bristol-Myers Squibb (BMS), ktorá si Vám dovoľuje pripomenúť dôležitosť úpravy dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane poškodenia, ktoré vznikne počas liečby, hneď ako sa klírens kreatinínu dostane na hodnotu 50 ml/min alebo nižšiu. Závažné neurologické nežiaduce udalosti vrátane encefalopatie sa hlásili prevažne u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostali dávkovanie, ktoré prekročilo odporúčania. Niektoré z týchto hlásení uvádzali smrteľné následky.

Súhrn

- Cefepím sa eliminuje takmer výlučne renálnymi mechanizmami, primárne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie. Preto sa má dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie obličiek (**klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min**) upraviť tak, aby sa kompenzovala pomalšia rýchlosť vylučovania liečiva obličkami.
- U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) je riziko **závažných neurologických nežiaducich udalostí, osobitne encefalopatia**, (napr. porucha vedomia, zmätenosť, myoklonus a kŕče).
 - Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostali dávkovanie, ktoré prekročilo odporúčané dávky, **najmä u starších pacientov**.
 - I napriek tomu, že je neurotoxická vrátane encefalopatie vo všeobecnosti reverzibilná po ukončení podávania cefepímu a/alebo po hemodialýze, **niektoré prípady mali smrteľné následky**.
- **Zdôraznená je dôležitosť úpravy dávkovania podľa stavu funkcie obličiek.**

Ďalšie informácie

Cefepím (Maxipime® 1 g) je parenterálne cefalosporínové antibiotikum zo skupiny cefalosporínov a je indikované na liečbu nasledovných indikácií:

Dospelí

Maxipime 1 g je indikovaný u dospelých na liečbu týchto infekcií, ak sú vyvolané citlivými mikrobiálnymi kmeňmi:

- infekcie dolných dýchacích ciest vrátane pneumónie a bronchitídy
- infekcie močových ciest nekomplikované aj komplikované vrátane pyelonefritídy

- infekcie kože, podkožných a mäkkých tkanív
- infekcie brušnej dutiny vrátane peritonitídy a infekcií žlčových ciest
- gynekologické infekcie
- septikémie
- **empirická liečba febrilnej neutropénie:** cefepím je v monoterapii indikovaný na empirickú liečbu pacientov s febrilnou neutropéniou. U pacientov s vysokým rizikom závažnej infekcie (napr. u pacientov s nedávnou transplantáciou kostnej drene v anamnéze, u pacientov s prítomnou hypotenziou, hematologickými malignitami alebo závažnou a prolongovanou neutropéniou) nie je vhodná antimikrobiálna monoterapia. U týchto pacientov nie sú dostupné dostatočné údaje preukazujúce účinnosť monoterapie cefepímom.
- chirurgická profylaxia u pacientov podstupujúcich intraabdominálny chirurgický výkon.

Deti staršie ako 2 mesiace

Maxipime 1 g je indikovaný na liečbu týchto infekcií u pediatrických pacientov, ak sú vyvolané citlivými mikrobiálnymi kmeňmi:

- pneumónia
- infekcie močových ciest nekomplikované aj komplikované vrátane pyelonefritídy
- infekcie kože, podkožných a mäkkých tkanív
- septikémie
- **empirická liečba febrilnej neutropénie:** cefepím je v monoterapii indikovaný na empirickú liečbu pacientov s febrilnou neutropéniou. U pacientov s vysokým rizikom závažnej infekcie (napr. u pacientov s nedávnou transplantáciou kostnej drene v anamnéze, u pacientov s prítomnou hypotenziou, hematologickými malignitami alebo závažnou a prolongovanou neutropéniou) nie je vhodná antimikrobiálna monoterapia. U týchto pacientov nie sú dostupné dostatočné údaje preukazujúce účinnosť monoterapie cefepímom.
- bakteriálna meningitída

Liečbu Maxipimom 1 g je možné začať aj skôr, než sú známe výsledky kultivačných vyšetrení a vyšetrení na citlivosť, ak sú však výsledky dostupné, treba podľa toho prispôbiť výber antibiotika. Široké baktericídne spektrum proti grampozitívnym i gramnegatívnym baktériám umožňuje podávať Maxipime 1 g v monoterapii ešte pred identifikáciou patogénnych mikrobov. U pacientov s rizikom zmiešanej aeróbno-anaeróbnej infekcie vrátane infekcií s potenciálnou účasťou necitlivých baktérií na cefepím sa odporúča začať súbežne liečbu liekom s účinkom proti anaeróbnym mikroorganizmom skôr, než je známy výsledok testov.

Cefepím sa vylučuje takmer výhradne renálnymi mechanizmami, primárne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie. Je dôležité dodržiavať odporúčania dávkovania uvedené v informácii o lieku a dávkovanie upraviť aj počas liečby, v súlade s funkciou obličiek, hneď ako sa klírens kreatinínu dostane na hodnotu ≤ 50 ml/min, aby sa kompenzovala pomalšia rýchlosť vylučovania liečiva obličkami. Toto je najdôležitejšie u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Odporúčané dávkovanie cefepímu u pacientov s miernou až so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek má byť rovnaké ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ale **sa dávkovanie sa musí znížiť**, ak je klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min. Detaily odporúčaného dávkovania pre dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou >40 kg, ktorí majú poruchu funkcie obličiek sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávkovanie a schéma podávania pre dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou >40 kg s poruchou funkcie obličiek

| Klírens kreatinínu (ml/min) | Odporúčané dávkovanie (v súlade so závažnosťou infekcie) | | | |
|-----------------------------|--|---------------------|---------------------|------------------------|
| Viac než 50 [#] | Normálne dávkovanie, úprava nie je potrebná | | | |
| | 2 g každých 8 hod. | 2 g každých 12 hod. | 1 g každých 12 hod. | 500 mg každých 12 hod. |
| 30 – 50 | 2 g každých 12 hod. | 2 g každých 24 hod. | 1 g každých 24 hod. | 500 mg každých 24 hod. |

| | | | | |
|---------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 11 – 29 | 2 g každých 24 hod. | 1 g každých 24 hod. | 500 mg každých 24 hod. | 500 mg každých 24 hod. |
| ≤ 10 | 1 g každých 24 hod. | 500 mg každých 24 hod. | 250 mg každých 24 hod. | 250 mg každých 24 hod. |

†: Klírens kreatinínu sa odhaduje pomocou rovnice Cockcrofta a Gaulta

#: Zvyčajná dávka, úprava nie je nevyhnutná

Pacienti podstupujúci hemodialýzu a súbežne užívajúci cefepím majú dostávať nasledovné dávky: prvý deň liečby cefepímom nasycovaciu dávku 1 g a potom 500 mg denne na liečbu všetkých infekcií okrem febrilnej neutropénie, na liečbu ktorej sa podáva 1 g denne. Počas dní, keď prebieha dialýza, sa má cefepím podávať po ukončení dialýzy. Vždy keď je to možné sa má cefepím podávať každý deň v rovnaký čas.

U detí starších ako 2 mesiace s telesnou hmotnosťou do 40 kg, sa má tiež zväžiť úprava dávkovania cefepímu, ak majú poruchu funkcie obličiek. U týchto pacientov sa má použiť rovnaké predĺženie intervalov medzi dávkami a/alebo zníženie dávky tak, ako je uvedené v tabuľke 1 vyššie. Funkcia obličiek sa má sledovať najmä v prípade, ak sa cefepím podáva súbežne s potenciálne nefrotoxickými antibiotikami (napr. aminoglykozidy) alebo silnými diuretikami.

Viac informácií si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý je verejne dostupný na webovom sídle ŠUKL: https://www.sukl.sk/hlavn-strnka/slovensk-verzia/pomocne-stranky/detail-ieku?page_id=386&lie_id=87199

Výzva na podávanie hlásení o nežiaducich účinkoch

Zdravotnícki pracovníci majú pokračovať v hlásení podozrení na nežiaduce reakcie súvisiace s použitím týchto liekov v súlade s národnými požiadavkami na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

Tel.: +421 2 507 01 206

Fax: +421 2 507 01 237

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo pre hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Medicínske informácie

Ak máte ďalšie otázky alebo požadujete dodatočné informácie ohľadom lieku Maxipime 1 g, obráťte sa, prosím, na: Mgr. Gabriela Markovová

A&D Pharma Slovakia s r.o.

Plynárenská 7/B

821 09 Bratislava

Tel.: +421 908 708 838

e-mail: Gabriela.Markovova@adpharma.com

S pozdravom



Mgr. Gabriela Markovová

Managing Director