
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Cefepime Kabi, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefepime Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Każda fiolka zawiera 1 g cefepimu (*Cefepimum*) w postaci cefepimu dichlorowodoru jednowodnego (1189,2 mg).

Cefepime Kabi, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Każda fiolka zawiera 2 g cefepimu (*Cefepimum*) w postaci cefepimu dichlorowodoru jednowodnego (2378,5 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Fiolki z proszkiem o barwie białej do bladożółtej
pH roztworu po sporządzeniu: 4,0–6,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefepim jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń.

U dorosłych pacjentów i dzieci w wieku powyżej 12 lat (patrz punkty 4.4 oraz 5.1):

- szpitalne zapalenie płuc;
- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- powikłane zakażenia jamy brzusznej;
- zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD, ang. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*).

Cefepim jest wskazany w leczeniu pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzewana o taki związek.

Cefepim można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, jeśli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym.

U dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat o masie ciała ≤ 40 kg:

- szpitalne zapalenie płuc;
- powikłane zakażenia dróg moczowych.

Cefepim jest wskazany w leczeniu pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzewana o taki związek.

Cefepim można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, jeśli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym.

Cefepim należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze, gdy tylko rodzaj bakterii wywołujących zakażenie mógłby wykraczać poza zakres działania cefepimu.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cefepime Kabi podaje się dożylnie (patrz punkt 4.2 „Sposób podawania”) po sporządzeniu roztworu (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie cefepimu zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu, miejsca i rodzaju zakażenia oraz wieku i czynności nerek pacjenta.

Dorośli pacjenci i młodzież (w wieku powyżej 12 lat) o masie ciała >40 kg

Zalecany schemat dawkowania u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) o masie ciała >40 kg z prawidłową czynnością nerek.

Ciężkość zakażenia	Dawka i droga podania	Przerwy między dawkami
Ciężkie zakażenia, w tym: <ul style="list-style-type: none">– szpitalne zapalenie płuc;– powikłane zakażenia dróg moczowych;– powikłane zakażenia jamy brzusznej;– zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD.	2 g <i>iv.</i>	12 godzin
	Patrz punkt „Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”	
Zakażenia bardzo ciężkie lub mogące zagrażać życiu, w tym: <ul style="list-style-type: none">– gorączka spowodowana zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z neutropenią.	2 g <i>iv.</i>	8 godzin

Leczenie trwa zazwyczaj od 7 do 10 dni, jednak w cięższych zakażeniach może być dłuższe. Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej trwa zazwyczaj 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Niemowlęta i dzieci [w wieku od 2 miesięcy do 12 lat i(lub) o masie ciała ≤40 kg, z prawidłową czynnością nerek]

Poniżej przedstawiono zwykle zalecane dawkowanie.

Niemowlęta w wieku poniżej 2 miesięcy

Brak wystarczających danych klinicznych uzasadniających stosowanie cefepimu u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat o masie ciała ≤40 kg

Szpitalne zapalenie płuc, powikłane zakażenia dróg moczowych:

50 mg/kg mc. co 12 godzin przez 10 dni.

W zakażeniach o cięższym przebiegu dawkę można podawać co 8 godzin.

Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej:

50 mg/kg mc. co 8 godzin przez 7-10 dni.

Dzieci o masie ciała >40 kg

Należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych pacjentów.

U pacjentów w wieku powyżej 12 lat o masie ciała <40 kg należy podawać mniejsze dawki, takie jak u dzieci o masie ciała <40 kg. Dawka stosowana u dzieci nie powinna przekraczać maksymalnej dawki stosowanej u dorosłych pacjentów (2 g co 8 godzin).

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę cefepimu należy dostosować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania nerkowego. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, od lekkich do umiarkowanych, zaleca się podawanie dawki początkowej cefepimu takiej, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tabeli poniżej podano dawki podtrzymujące cefepimu zalecane u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) z zaburzeniami czynności nerek.

Jeśli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny, klirens kreatyniny można obliczyć, stosując poniższy wzór Cockcrofta i Gaulta. Stężenie kreatyniny w surowicy powinno odpowiadać czynności nerek w stanie stacjonarnym:

$$\text{Mężczyźni: klirens kreatyniny (ml/min)} = \frac{\text{masa ciała (kg)} \times (140 - \text{wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$$

Kobiety: $0,85 \times$ klirens kreatyniny obliczony dla mężczyzn

Schemat dawkowania podtrzymującego u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) z zaburzeniami czynności nerek.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka podtrzymująca w zależności od ciężkości zakażenia (+ przerwa między dawkami)	
	Zakażenia bardzo ciężkie lub mogące zagrażać życiu, w tym: – gorączka spowodowana zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z neutropenią.	Ciężkie zakażenia, w tym: – szpitalne zapalenie płuc; – powikłane zakażenia dróg moczowych; – powikłane zakażenia jamy brzusznej.
>50	(zwykła dawka, dostosowanie nie jest konieczne)	
	2 g co 8 godzin	2 g co 12 godzin
30-50	2 g co 12 godzin	2 g co 24 godziny
11-29	2 g co 24 godziny	1 g co 24 godziny
≤10	1 g co 24 godziny	500 mg co 24 godziny
Hemodializa*	500 mg co 24 godziny	500 mg co 24 godziny

* Jak wynika z danych farmakokinetycznych, w tej grupie pacjentów niezbędne jest zmniejszenie dawki. Należy zastosować następujące dawki cefepimu u pacjentów poddawanych równocześnie hemodializie: dawka nasycająca 1 g cefepimu w pierwszej dobie leczenia, a następnie 500 mg na dobę. W dniu dializy cefepim należy podawać po zakończeniu cyklu hemodializy. Jeśli to możliwe, cefepim należy zawsze podawać o tej samej porze dnia.

Pacjenci poddawani dializie

Informacje dotyczące pacjentów poddawanych dializie - patrz tabela powyżej.

U pacjentów poddawanych hemodializie około 68% całkowitej ilości cefepimu obecnego w organizmie na początku cyklu zostaje usunięte z organizmu w ciągu 3-godzinnej dializy.

Pacjentom poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej cefepim można podawać w zwykłych dawkach, zalecanych pacjentom z prawidłową czynnością nerek, co 48 godzin.

Niemowlęta i dzieci w wieku do 12 lat o masie ciała ≤40 kg z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ u dzieci cefepim jest wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), należy rozważyć konieczność dostosowania dawki u pacjentów w wieku poniżej 12 lat z zaburzeniami czynności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących tej grupy pacjentów. Jednak z uwagi na porównywalne właściwości farmakokinetyczne cefepimu u dzieci i dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.2), w leczeniu dzieci i młodzieży zaleca się takie same zasady zmiany dawkowania, jak u dorosłych pacjentów.

Dawka 50 mg/kg mc. u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 12 lat oraz dawka 30 mg/kg mc. u niemowląt w wieku od 1 do 2 miesięcy są porównywalne z dawką 2 g u dorosłych pacjentów. Należy stosować takie same zasady zmniejszania dawek i(lub) wydłużania odstępów między dawkami, jakie podano w tabeli powyżej.

Jeśli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny, klirens kreatyniny można określić stosując jeden z następujących wzorów:

$$\text{klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{wzrost (cm)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$$

lub

$$\text{klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{wzrost (cm)} - 3,6}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$$

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek, dlatego w tej grupie należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki i kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 „Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” i punkt 5.2), zaleca się dostosowanie dawki.

Sposób podawania

Droga podania

Cefepime Kabi po prawidłowym przygotowaniu roztworu należy podawać **w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym** przez 3 do 5 minut lub do zestawu do infuzji, gdy pacjent otrzymuje zgodny farmaceutycznie płyn infuzyjny, lub **w infuzji dożylniej** trwającej 30 minut. Instrukcje dotyczące rozpuszczenia/rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Cefepim jest przeciwwskazany u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości na cefepim, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne cefalosporyny lub jakiegokolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (np. penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, zgłaszano ciężkie i sporadycznie zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości.

Przed rozpoczęciem leczenia cefepimem należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący występowania w przeszłości u pacjenta reakcji nadwrażliwości na cefepim, beta-laktamy lub inne produkty lecznicze.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefepimu u pacjentów, u których kiedykolwiek rozpoznano astmę lub skłonność do alergii. Po podaniu pierwszej dawki należy uważnie obserwować stan pacjenta. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać leczenie.

W leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości należy stosować epinefrynę lub inne metody ratunkowe.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Ze względu na ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego, cefepim nie jest odpowiedni do leczenia niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wrażliwość na cefepim bakterii, które wywołały zakażenie jest potwierdzona lub bardzo prawdopodobna (patrz punkt 5.1).

Nadkażenia

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie cefepimu może prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. W przypadku wystąpienia nadkażenia należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridium difficile*

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym cefepimu, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile associated diarrhoea*), o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego. Możliwość wystąpienia CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których po leczeniu antybiotykiem wystąpi biegunka. Należy starannie przeprowadzić wywiad medyczny, gdyż przypadki CDAD opisywano do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia lekami przeciwbakteryjnymi. W razie podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia CDAD może być konieczne przerwanie stosowania antybiotyku, który nie jest skierowany przeciwko *C. difficile*.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, dawkę cefepimu należy dostosować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania. Ze względu na to, że standardowe dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, może być przyczyną dużego i przedłużonego utrzymywania się stężenia antybiotyku w surowicy, należy zmniejszyć u tych pacjentów dawkę podtrzymującą cefepimu. Dalsze dawkowanie zależy od nasilenia zaburzenia czynności nerek, ciężkości zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Po wprowadzeniu cefepimu do obrotu zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane: przemijającą encefalopatię (zaburzenia świadomości ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (w tym niedrgawkowy stan padaczkowy) i(lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). W większości przypadków działania te występowały u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymywali cefepim w dawkach większych niż zalecane.

Objawy toksycznego działania na układ nerwowy ustępowały na ogół po przerwaniu leczenia i(lub) hemodializie, ale zdarzały się również przypadki zakończone zgonem.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z udziałem ponad 6400 pacjentów dorosłych leczonych cefepimem 35% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 16% w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością nerek, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu w dawkach zalecanych u dorosłych pacjentów jest porównywalna ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem stosowania u młodszych pacjentów. W porównaniu z młodszymi pacjentami u pacjentów w podeszłym wieku stwierdza się umiarkowanie wydłużony okres półtrwania w fazie eliminacji oraz mniejsze wartości klirensu nerkowego. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Cefepim wydalany jest głównie przez nerki, w związku z czym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia reakcji toksycznych może być większe. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, należy starannie ustalać dawkowanie i kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.8 i 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek, u których nie dostosowano dawki cefepimu, występowały ciężkie działania niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzona świadomość ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (w tym niedrgawkowy stan padaczkowy) i(lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wyniki testów diagnostycznych

Opisywano dodatni odczyn Coombs'a bez hemolizy u pacjentów otrzymujących cefepim dwa razy na dobę.

Antybiotyki z grupy cefalosporyn mogą powodować fałszywie dodatni wynik testu reducyjnego oznaczania glukozy w moczu z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest), ale nie wpływają na wyniki testów metodą enzymatyczną (oksydazową). Z tego powodu zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy starannie kontrolować czynność nerek, jeśli cefepim stosuje się w skojarzeniu z produktami leczniczymi mogącymi działać nefrotoksycznie, takimi jak aminoglikozydy i silnie działające leki moczopędne.

Cefalosporyny mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych - pochodnych kumaryny.

Jednoczesne stosowanie antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym może wpływać na działanie antybiotyków beta-laktamowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

U szczurów cefepim nie wpływał na płodność. Brak danych dotyczących wpływu cefepimu na płodność u ludzi.

Ciąża

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały szkodliwego wpływu na płód. Jednak brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania cefepimu u kobiet w okresie ciąży. Ponieważ wyniki badań na zwierzętach nie zawsze odnoszą się do ludzi, ten produkt leczniczy należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Cefepim przenika w bardzo małym stężeniu do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego karmienia piersią i stosowania cefepimu w zalecanych dawkach. Niemowlę należy ściśle kontrolować.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu cefepimu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak możliwe działania niepożądane np. zmieniony stan świadomości, zawroty głowy, stan splątania lub omamy mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Listę działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			drożdżycy jamy ustnej, zapalenie pochwy	drożdżycy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	dodatni odczyn Coombs'a	wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu aktywowanej tromboplastyny częściowej, niedokrwistość, eozynofilia	małopłytkowość, leukopenia, neutropenia		niedokrwistość aplastyczna ^a , niedokrwistość hemolityczna ^a , agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu
Zaburzenia psychiczne					splątanie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego			ból głowy	napady drgawkowe, niedrgawkowy stan padaczkowy, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy	śpiączka, stupor, encefalopatia, zaburzona świadomość, drgawki miokloniczne
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie żyły w miejscu infuzji		rozszerzenie naczyń krwionośnych	krwotok ^a

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, nudności, wymioty	ból brzucha, zaparcie	dolegliwości żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	rumień, pokrzywka, świąd		zespół Stevensa-Johnsona ^a , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ^a , rumień wielopostaciowy ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi		toksyczna nefropatia ^a , niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				świąd narządów płciowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcja w miejscu infuzji, ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia	gorączka, stan zapalny w miejscu infuzji	dreszcze	
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej			

^a Działanie niepożądane ogólnie uznane za działanie związane z całą klasą leków.

Dzieci

U niemowląt i dzieci profil bezpieczeństwa cefepimu jest podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. W badaniach klinicznych najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem cefepimu była wysypka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadkach ciężkiego przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, hemodializa może być pomocna w usunięciu cefepimu z organizmu. Zastosowanie dializy otrzewnowej nie przynosi korzyści. Niezamierzone przedawkowanie występowało, gdy pacjenci z zaburzeniami czynności nerek otrzymywali cefepim w dużych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4). Do objawów przedawkowania należą: encefalopatia (zaburzenia świadomości ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne oraz napady drgawkowe (patrz punkt 4.8).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny czwartej generacji, kod ATC: J01D E01.

Chlorowodorek cefepimu jest proszkiem o barwie od białej do bladożółtej. Przygotowane roztwory cefepimu mogą mieć barwę od bezbarwnej do bursztynowej.

Mechanizm działania

Cefepim jest antybiotykiem o szerokim zakresie działania, działającym *in vitro* bakteriobójczo na wiele bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Cefepim działa bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej bakterii.

Cefepim szybko wnika do wnętrza komórek bakterii Gram-ujemnych. Ma silne powinowactwo do białek wiążących penicyliny (PBP), zwłaszcza PBP3 *Escherichia coli* i *Enterobacter cloacae* oraz PBP2. Ogólne działanie bakteriobójcze cefepimu jest prawdopodobnie również następstwem umiarkowanego powinowactwa do PBP1a i 1b.

Mechanizmy oporności

Cefepim wykazuje niewielkie powinowactwo do kodowanych chromosomowo beta-laktamaz i znaczną oporność na hydrolizę przez większość beta-laktamaz.

Oporność bakterii na cefepim może wynikać z jednego lub kilku następujących mechanizmów:

- zmniejszone powinowactwo cefepimu do białek wiążących penicyliny;
- wytwarzanie beta-laktamaz, które są zdolne do skutecznej hydrolizy cefepimu (np. niektóre z beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym oraz modyfikowanych chromosomalnie);
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, co ogranicza dostęp cefepimu do białek wiążących penicylinę u bakterii Gram- ujemnych;
- usuwanie substancji czynnych z komórki na zasadzie pompy wypływownej.

Wartości graniczne

Wartości graniczne (2015.01.01, v. 5.0) ustalone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) są następujące:

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤8 ^a mg/l	>8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	-- ^b	-- ^b
<i>Streptococcus spp.</i> (Grupy A, B, C, G)	-- ^c	-- ^c
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤1 ^d mg/l	>2 mg/l
<i>Viridans group streptococci</i>	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,25 ^d mg/l	>0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤4 mg/l	>4 mg/l
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem drobnoustroju	≤4 mg/l	>8 ^e mg/l

a) Wartości graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami.

b) Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę, z wyjątkiem ceftazydymu, cefiksymu i ceftabutenu, dla których nie określono stężeń granicznych i nie należy ich stosować w zakażeniach gronkowcami. Niektóre gatunki *S. aureus* (oporne na metycylinę) są wrażliwe na ceftarolinę i ceftobiprol.

c) O wrażliwości paciorkowców grup A, B, C i G na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na benzylopenicylinę.

d) Szczepy, dla których wartości MIC są powyżej wartości granicznej dla wrażliwości występują bardzo rzadko lub do tej pory ich nie notowano. Identyfikację i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Dopóki brak dowodów na skuteczność kliniczną dla potwierdzonych szczepów, dla których wartość MIC jest powyżej aktualnej wartości granicznej, należy je zgłaszać jako odporne.

e) Wartości graniczne mają zastosowanie dla dożylniej dawki dobowej 2 g x 2 i większej dawki co najmniej 2 g x 3.

Rozpowszechnienie oporności wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne przed rozpoczęciem leczenia.

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (w tym szczepy odporne na penicylinę)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ^o
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej w trakcie leczenia
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki z wrodzoną opornością
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^W czasie publikacji tej tabeli bieżące dane nie były dostępne. Dane na temat wrażliwości pozyskano z podstawowej literatury, standardowych opracowań i zaleceń terapeutycznych.

⁺ W co najmniej jednym regionie notuje się oporność występującą u ponad 50% drobnoustrojów.

[%] Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są zawsze oporne.

³ W warunkach ambulatoryjnych notuje się częstość oporności wynoszącą <10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka cefepimu ma przebieg liniowy w zakresie dawek od 250 mg do 2 g (*iv.*). Nie zmienia się to w trakcie leczenia.

Dystrybucja

W tabeli poniżej podano średnie stężenia cefepimu w osoczu u dorosłych mężczyzn po 30 minutach od podania 500 mg, 1 g i 2 g cefepimu w pojedynczej infuzji *iv.*

Średnie stężenia cefepimu w osoczu ($\mu\text{g/ml}$)

Dawka cefepimu	0,5 godz.	1,0 godz.	2,0 godz.	4,0 godz.	8,0 godz.	12,0 godz.
1 g <i>iv.</i>	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g <i>iv.</i>	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

W następujących tkankach i płynach ustrojowych: mocz, żółć, płyn śródmiąższowy, płyn otrzewnowy, błona śluzowa oskrzeli, wyrostek robaczkowy i pęcherzyk żółciowy stwierdzono stężenia terapeutyczne wystarczające w przypadku większości zwykle występujących drobnoustrojów. Stężenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Średnie stężenia cefepimu w tkankach ($\mu\text{g/g}$) i płynach ustrojowych ($\mu\text{g/ml}$)

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka i droga podania	Próbka: średni odstęp czasu (godz.)	Średnie stężenie w tkankach ($\mu\text{g/g}$) i płynach ustrojowych ($\mu\text{g/ml}$)	Średnie stężenie w osoczu ($\mu\text{g/ml}$)
Mocz	500 mg <i>iv.</i>	0-4*	292	4,9**
	1 g <i>iv.</i>	0-4*	926	10,5**
	2 g <i>iv.</i>	0-4*	3120	20,1**
Żółć	2 g <i>iv.</i>	9,4	17,8	9,2
Płyn otrzewnowy	2 g <i>iv.</i>	4,4	18,3	24,8
Płyn śródmiąższowy	2 g <i>iv.</i>	1,5	81,4	72,5
Błona śluzowa oskrzeli	2 g <i>iv.</i>	4,8	24,1	40,4
Wyrostek robaczkowy	2 g <i>iv.</i>	5,7	5,2	17,8
Pęcherzyk żółciowy	2 g <i>iv.</i>	8,9	11,9	8,5
Płyn mózgowo-rdzeniowy	50 mg/kg mc. <i>iv.</i>	4,0	4,2	16,7
Plwocina	2 g <i>iv.</i>	4,0	7,4	-
Gruzoł krokowy	2 g <i>iv.</i>	1,0	31,5	-

* Próbka moczu pobrana w ciągu 0-4 godz. po podaniu leku

** Próbka osocza pobrana 4 godziny po wstrzyknięciu

Średnie stężenia cefepimu w osoczu (O), stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) i stosunek CSF/O*

Czas pobrania próbki (w godzinach po podaniu leku)	Liczba pacjentów	Średnie stężenie w osoczu ($\mu\text{g/ml}$)	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym ($\mu\text{g/ml}$)	Stosunek CSF/O
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)

* pacjenci w wieku od 3,1 miesiąca do 12 lat (średni wiek 2,6 roku)

Pacjentom z podejrzeniem zakażenia ośrodkowego układu nerwowego podawano cefepim w dawce 50 mg/kg mc. co 8 godzin, w 5-20-minutowej infuzji dożylniej. Od wybranych pacjentów pobrano próbkę osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego w drugim i trzecim dniu leczenia, po około 1/2, 1, 2, 4 i 8 godzinach po zakończeniu infuzji.

Dystrybucja cefepimu do tkanek nie zmienia się po zastosowaniu dawek w zakresie 250 mg - 2 g. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18 l. Wiązanie cefepimu z białkami osocza wynosi <16,4% i nie zależy od stężenia cefepimu w surowicy.

Metabolizm

Cefepim jest metabolizowany do pochodnej N-metylopirolidyny, która jest szybko przekształcana do N-tlenku. Około 85% podanej dawki cefepimu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% jest wydalane w postaci pochodnej N-metylopirolidyny, 6,8% w postaci N-tlenku, a 2,5% – w postaci epimeru cefepimu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania cefepimu w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin i nie zależy od podanej dawki (w przedziale 250 mg do 2 g). U zdrowych osób otrzymujących dawki do 2 g dożylnie co 8 godzin przez okres 9 dni nie obserwowano kumulacji leku w organizmie.

Średni klirens całkowity wynosi 120 ml/min.

Średni klirens nerkowy wynosi 110 ml/min. Wydalanie następuje niemal w całości przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród ponad 6400 dorosłych pacjentów otrzymujących cefepim w badaniach klinicznych, 35% stanowili pacjenci w wieku 65 lat lub więcej, a 16% w wieku 75 lat lub więcej. W badaniach klinicznych, w których pacjenci w podeszłym wieku otrzymywali dawki zalecane zwykle dla dorosłych pacjentów, stwierdzono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywalne jak w grupie młodszych dorosłych, z wyjątkiem osób z zaburzeniami czynności nerek. U zdrowych ochotników w wieku 65 lat lub starszych po dożylnym podaniu 1 g cefepimu w pojedynczej dawce obserwowano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) i zmniejszenie klirensu nerkowego w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami w młodszym wieku. Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Podanie cefepimu w pojedynczej dawce 1 g nie wpływało na parametry farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma zatem konieczności dostosowania dawki cefepimu, o ile nie współistnieją zaburzenia czynności nerek.

Farmakokinetyka cefepimu nie ulega istotnym klinicznie zmianom u pacjentów z mukowiscydozą.

Zaburzenia czynności nerek

Badania u pacjentów z niewydolnością nerek o różnym nasileniu wykazały istotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek istnieje liniowa zależność pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem kreatyniny.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów poddawanych hemodializie wynosi 13 godzin, a u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej 19 godzin.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę cefepimu, podawanego w infuzji dożylniej w pojedynczych i wielokrotnych dawkach wynoszących 50 mg/kg mc., badano u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 16 lat. Dawki wielokrotne podawano co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin.

Średnie stężenia cefepimu w osoczu po podaniu dawki początkowej były podobne do stężeń w stanie stacjonarnym. Nieznaczną kumulację leku obserwowano po podaniu dodatkowych dawek.

Wartości innych parametrów farmakokinetycznych u niemowląt i dzieci po podaniu dawki początkowej i po uzyskaniu stanu stacjonarnego były takie same, niezależnie od schematu dawkowania (co 12 godzin lub co 8 godzin). Nie stwierdzono różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych w zależności od wieku ani od płci.

Po jednorazowym podaniu dożylnym średni klirens całkowity cefepimu wynosił 3,3 ml/min/kg, a objętość dystrybucji 0,3 l/kg. Całkowity średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny. Z moczem wydalane jest w postaci niezmienionej 60,4% podanej dawki cefepimu. Cefepim wydalany jest głównie przez nerki, średni klirens nerkowy wynosi 2,0 ml/min/kg.

W tabeli powyżej przedstawiono stężenia cefepimu w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) w porównaniu ze stężeniami w osoczu „Średnie stężenia w osoczu (O), stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) i stosunek CSF/O cefepimu”.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne otrzymane z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, badań toksyczności po dawkowaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają szczególnego ryzyka dla człowieka. Nie prowadzono długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Jak w przypadku większości antybiotyków beta-laktamowych, roztworów cefepimu nie należy mieszać z roztworami zawierającymi metronidazol lub siarczan netylmycyny, z uwagi na niezgodności fizyczne i chemiczne. Jeśli jednak wskazane jest leczenie skojarzone, każdy z tych antybiotyków należy podawać osobno.

Uwaga

Roztwory te są niezgodne z aminofiliną.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiołki

2 lata

Po rozpuszczeniu/rozcieńczeniu

Roztwór cefepimu należy użyć natychmiast po rozpuszczeniu.

Przygotowany roztwór wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 2 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że przygotowanie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiołki w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefepime Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Fiolka zawierająca 1 g cefepimu, o pojemności 15 ml ze szkła (typu III) lub 20 ml ze szkła (typu II), z korkiem z gumy chlorobutylovej.

Cefepime Kabi, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Fiolka zawierająca 2 g cefepimu, o pojemności 15 ml ze szkła (typu III) lub 20 ml ze szkła (typu II), z korkiem z gumy chlorobutylovej.

Wielkości opakowań:

1 fiolka
10 fiolek
50 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produktu leczniczego zaleca się sprawdzenie, czy roztwór do podawania pozajelitowego nie zawiera widocznych cząstek stałych.

Podczas przechowywania roztwór może zmienić barwę (z bezbarwnej na bursztynowożółtą), co nie wpływa na skuteczność produktu leczniczego.

Zgodności

Cefepim jest zgodny z następującymi rozpuszczalnikami i roztworami: 0,9% roztwór chlorku sodu (z 5% roztworem glukozy lub bez), 10% roztwór glukozy, roztwór Ringera (z 5% roztworem glukozy lub bez), mleczan sodu M/6.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu

W celu podania w **bezpośrednim** wstrzyknięciu dożylnym, Cefepime Kabi należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań, 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu, stosując objętości wymienione w poniższej tabeli „Sporządzanie roztworów cefepimu”.

W celu podania w **infuzji** dożylniej należy przygotować roztwór cefepimu 1 g lub 2 g analogicznie jak do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego i dodać odpowiednią ilość uzyskanego roztworu do pojemnika zawierającego zgodny farmaceutycznie płyn infuzyjny.

Sporządzanie roztworów cefepimu

Dawka i droga podania	Objętość dodawanego rozpuszczalnika (ml)	Przybliżona objętość w fiołce (ml)	Przybliżone stężenie cefepimu (mg/ml)
<i>iv.</i>			
fiolka 1 g	10	11,4	90
fiolka 2 g	10	12,8	160

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cefepime Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Pozwolenie nr 18483

Cefepime Kabi, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Pozwolenie nr 18484

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.07.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO