

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepim MIP Pharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Cefepim MIP Pharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefepim MIP Pharma, 1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji:
Każda fiolka zawiera 1 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodoru jednowodnego.

Cefepim MIP Pharma, 2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji:
Każda fiolka zawiera 2 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodoru jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.
Proszek barwy białej do jasnożółtej.
pH roztworu po sporządzeniu wynosi 4,0–7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefepim MIP Pharma jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń wymienionych poniżej, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

U dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat o masie ciała > 40 kg:

- zapalenie płuc
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD)

U dorosłych:

- ostre zakażenia dróg żółciowych

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

- zapalenie płuc
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4)

Cefepim MIP Pharma wskazany jest w leczeniu pacjentów z bakteriami, która występuje lub istnieje podejrzenie, że występuje w związku z którymkolwiek wymienionym powyżej zakażeniem.

Cefepim może być stosowany w empirycznym leczeniu dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat z gorączką neutropeniczną podejrzaną o wystąpienie w wyniku zakażenia bakteryjnego. U pacjentów z dużym ryzykiem ciężkich zakażeń (np. u pacjentów, którzy przebyli ostatnio zabieg przeszczepienia szpiku kostnego, chorują na niedociśnienie lub nowotwory układu krwiotwórczego, lub mają ciężką długotrwałą neutropenię) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w

monoterapii. Może być zalecana terapia łączona z zastosowaniem antybiotyku aminoglikozydowego lub glikopeptydowego, przy uwzględnieniu indywidualnego profilu ryzyka pacjenta.

W przypadku zakażenia z możliwym udziałem bakterii nie mieszczących się w zakresie działania cefepimu, powinien on być stosowany razem z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Po rekonstytucji cefepimu może być podawany poprzez powolne wstrzyknięcie dożylnie trwające od 3 do 5 minut lub poprzez krótkotrwały wlew dożylny trwający około 30 min.

Dawkowanie i sposób podawania zależą od rodzaju i ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu, wydolności nerek oraz ogólnego stanu pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg (w przybliżeniu w wieku powyżej 12 lat):

Wielkość pojedynczej dawki i przerwy pomiędzy dawkami	
Ciężkie zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> • bakteriemia • zapalenie płuc • powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) • ostre zakażenia dróg żółciowych 	Bardzo ciężkie zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> • powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej • leczenie empiryczne pacjentów z gorączką neutropeniczną
2 g co 12 godzin	2 g co 8 godzin

Niemowlęta i dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat i (lub) o masie ciała ≤ 40 kg, z prawidłową czynnością nerek

Wielkość pojedynczej dawki (mg/kg masy ciała), przerwy pomiędzy dawkami i czas trwania leczenia		
	Ciężkie zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc • powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) 	Bardzo ciężkie zakażenia: <ul style="list-style-type: none"> • bakteriemia • bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • leczenie empiryczne pacjentów z gorączką neutropeniczną
<i>Dzieci powyżej 2. miesiąca życia, o masie ciała ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg co 12 godzin Cięższe zakażenia: 50 mg/kg co 8 godzin przez 10 dni	50 mg/kg co 8 godzin przez 7 do 10 dni
<i>Niemowlęta w wieku 1-2 miesięcy:</i>	30 mg/kg co 12 godzin Cięższe zakażenia: 30 mg/kg co 8 godzin przez 10 dni	30 mg/kg co 8 godzin przez 7 do 10 dni

Doświadczenie dotyczące podawania cefepimu dzieciom w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych u dzieci z grupy wiekowej powyżej 2 miesięcy zaleca się, aby dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy otrzymywały dawkę 30 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin.

U dzieci o masie ciała > 40 kg należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych.

U pacjentów w wieku powyżej 12 lat o masie ciała < 40 kg należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania u młodszych pacjentów o masie ciała < 40 kg.

Nie należy podawać dawki większej niż maksymalna zalecana dobową dawką 2 g co 8 godzin, podobnie jak u dorosłych.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dawkę cefepimu należy zmodyfikować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała powyżej 40 kg:

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana jest dawka początkowa 2 g cefepimu.

Poniższa tabela przedstawia zasady dawkowania podtrzymującego:

Klirens kreatyniny [ml/min]	Zalecane dawkowanie podtrzymujące: wielkość pojedynczej dawki i przerwy pomiędzy dawkami	
	<i>Ciężkie zakażenia:</i> <ul style="list-style-type: none">• bakteriemia• zapalenie płuc• powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)• ostre zakażenia dróg żółciowych	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> <ul style="list-style-type: none">• powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej• leczenie empiryczne pacjentów z gorączką neutropeniczną
> 50 (zwykła dawka, brak konieczności modyfikacji)	2 g co 12 godz.	2 g co 8 godz.
30 do 50	2 g co 24 godz.	2 g co 12 godz.
11 do 29	1 g co 24 godz.	2 g co 24 godz.
≤ 10	0,5 g co 24 godz.	1 g co 24 godz.

Pacjenci poddawani dializie:

U pacjentów hemodializowanych, w czasie 3-godzinnej dializy zostaje usunięte około 68% całkowitej ilości cefepimu znajdującego się w organizmie na początku dializy. Z danych farmakokinetycznych wynika, że konieczne jest zmniejszenie dawek w tej grupie pacjentów. Zalecane jest stosowanie następujących dawek cefepimu:

Dawka nasycająca 1 g w pierwszej dobie terapii, następnie 500 mg na dobę w kolejnych dniach, z wyjątkiem pacjentów z gorączką neutropeniczną, u których zaleca się kontynuowanie podawania dawki 1 g na dobę.

W dniach dializ cefepim należy podawać po zabiegu hemodializy, w miarę możliwości o tej samej porze każdego dnia.

U pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD) zaleca się następujące dawkowanie:

- 1 g cefepimu co 48 godzin w przypadku ciężkich zakażeń: bakteriemia, zapalenie płuc, powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), ostre zakażenia dróg żółciowych
- 2 g cefepimu co 48 godzin w przypadku bardzo ciężkich zakażeń: zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, leczenie empiryczne pacjentów z gorączką neutropeniczną

Niemowlęta i dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat o masie ciała ≤ 40 kg

Dawka 50 mg/kg mc. (u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat) (patrz punkt 5.2) i dawka 30 mg/kg mc. (u niemowląt w wieku od 1 do 2 miesięcy) są porównywalne z dawką 2 g u dorosłych, z uwzględnieniem takich samych zasad wydłużania odstępów pomiędzy dawkami, jakie przedstawiono w tabelach poniżej.

Dzieci o masie ciała ≤ 40 kg (w wieku od 2 miesięcy do ok. 12 lat)

Wielkość pojedynczej dawki (mg/kg masy ciała) i przerwy pomiędzy dawkami		
Klirens kreatyniny [ml/min]	<i>Ciężkie zakażenia:</i> • zapalenie płuc • powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> • bakteriemia • bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • leczenie empiryczne pacjentów z gorączką neutropeniczną
> 50 (zwykła dawka, brak konieczności modyfikacji)	50 mg/kg co 12 godz.	50 mg/kg co 8 godz.
30 do 50	50 mg/kg co 24 godz.	50 mg/kg co 12 godz.
11 do 29	25 mg/kg co 24 godz.	50 mg/kg co 24 godz.
≤ 10	12.5 mg/kg co 24 godz.	25 mg/kg co 24 godz.

Niemowlęta w wieku 1 do 2 miesięcy

Wielkość pojedynczej dawki (mg/kg masy ciała) i przerwy pomiędzy dawkami		
Klirens kreatyniny [ml/min]	<i>Ciężkie zakażenia:</i> • zapalenie płuc • powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> • bakteriemia • bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • leczenie empiryczne pacjentów z gorączką neutropeniczną
> 50 (zwykła dawka, brak konieczności modyfikacji)	30 mg/kg co 12 godz.	30 mg/kg co 8 godz.
30 do 50	30 mg/kg co 24 godz.	30 mg/kg co 12 godz.
11 do 29	15 mg/kg co 24 godz.	30 mg/kg co 24 godz.
≤ 10	7.5 mg/kg co 24 godz.	15 mg/kg co 24 godz.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzenia czynności nerek, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki i monitorować czynność nerek. Jeśli występują zaburzenia czynności nerek, zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia:

Leczenie trwa zazwyczaj 7 do 10 dni. Co do zasady, leczenie z zastosowaniem cefepimu powinno trwać nie krócej niż 7 dni i nie dłużej niż 14 dni. Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej trwa zazwyczaj 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Sposób podawania:

Po odpowiednim przygotowaniu roztworu, cefepim można podawać poprzez bezpośrednie wstrzyknięcie dożylnie trwające od 3 do 5 minut lub poprzez zestaw do infuzji w sytuacji, gdy pacjent otrzymuje jednocześnie w infuzji dożylniej inny zgodny roztwór, albo poprzez infuzję dożylną trwającą około 30 minut. Uwagi dotyczące niezgodności oraz instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem – patrz punkt 6.2 i 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Cefepim MIP Pharma 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).

Ze względu na zawartość L-argininy, produkt ten jest ponadto przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na L-argininę oraz pacjentów z kwasicą. W związku z tym zalecana jest ostrożność w przypadku hiperkaliemii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, podczas stosowania cefepimu obserwowano ciężkie i czasami zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia silnej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie cefepimem i rozpocząć odpowiednią terapię.

Przed rozpoczęciem leczenia cefepimem należy przeprowadzić dokładny wywiad w celu ustalenia, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości na cefepim, beta-laktamy lub inne leki. W 10% przypadków występuje zjawisko krzyżowej nadwrażliwości na penicylinę i cefalosporyny.

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).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub innymi stanami, które mogą osłabiać czynność nerek, dawkowanie cefepimu należy odpowiednio zmodyfikować w celu wyrównania wolniejszego tempa wydalania przez nerki. W tej grupie pacjentów dawki podtrzymujące cefepimu powinny być zmniejszone, ponieważ po podaniu zwykle stosowanych dawek mogą występować wysokie stężenia antybiotyku w surowicy, a czas ich utrzymywania się może być wydłużony. Dalsze dawkowanie należy określić w zależności od stopnia wydolności nerek, nasilenia zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2). Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych: przemijającą encefalopatię (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), mioklonie, drgawki (w tym bezdrgawkowy 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) po hemodializie, jednak zdarzały się również przypadki zakończone zgonem.

W przypadku stosowania cefepimu jednocześnie z innymi lekami mogącymi działać nefrotoksycznie, np. antybiotykami aminoglikozydowymi lub silnie działającymi lekami moczopędnymi, należy uważnie kontrolować czynność nerek.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym cefepimu, obserwowano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea – CDAD) o różnym nasileniu – od łagodnej biegunki po zagrażające życiu zapalenie okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których po leczeniu antybiotykiem wystąpi biegunka. Niezbędny jest staranny wywiad medyczny, gdyż opisywano przypadki wystąpienia CDAD ponad 2 miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych. W razie podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia CDAD może być konieczne przerwanie antybiotykoterapii, która nie jest skierowana przeciwko *C. difficile*.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie cefepimu może wywołać nasilony wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli w trakcie leczenia rozwinię się dodatkowe zakażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Z ponad 6400 dorosłych pacjentów leczonych cefepimem w badaniach klinicznych, 35% miało więcej niż 65 lat, a 16% - 75 lat. W badaniach klinicznych skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową wydolnością nerek, otrzymujących dawki zalecane dla dorosłych, były porównywalne do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego antybiotyku u dorosłych z pozostałych grup wiekowych. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy niż u młodszych osób. W przypadku zaburzenia czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania oraz 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne).

Cefepim jest wydalany przede wszystkim przez nerki, dlatego ryzyko wystąpienia toksyczności tego leku jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Jako że u pacjentów w podeszłym wieku częściej obserwuje się osłabioną czynność nerek, należy zachować ostrożność w doborze dawek oraz kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.8 – Działania niepożądane oraz 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne).

Ciężkie objawy niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), mioklonie, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek, występowały u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością nerek, otrzymujących zwykle stosowane dawki cefepimu (patrz punkt 4.8 – Działania niepożądane).

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 redukcyjnego 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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

U pacjentów otrzymujących cefepim dwa razy na dobę opisywano występowanie dodatnich wyników odczynu Coombsa, bez hemolizy (patrz punkt 4.8).

Wyniki oznaczania glukozy w moczu mogą być fałszywie dodatnie, dlatego zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu z wykorzystaniem oksydazy glukozowej.

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 wpływu cefepimu na rozrodczość prowadzone na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów szkodliwego oddziaływania na płód, nie przeprowadzono jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w tym zakresie u kobiet ciężarnych. Jako że badania rozrodczości prowadzone na zwierzętach nie zawsze mają przełożenie na reakcje organizmów ludzkich, produkt ten może być stosowany w czasie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Cefepim przenika do mleka matek w bardzo małych stężeniach. Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefepimu u kobiet karmiących, zaś stan karmionych niemowląt powinien być ściśle kontrolowany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie został zbadany. Jednakże możliwe szkodliwe działania uboczne, takie jak zaburzenia stanu świadomości, zawroty głowy, stan splątania lub omamy, mogą negatywnie wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4, 4.8 oraz 4.9).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowano według poniższych kategorii, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, terminologią MedDRA oraz określeniami częstości MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela: Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Określenie wg MedDRA
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Niezbyt często	Kandydoza jamy ustnej, zapalenie pochwy
	Rzadko	Kandydoza
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Dodatni odczyn Coombsa
	Często	Wydłużony czas protrombinowy, wydłużony czas tromboplastyny częściowej, niedokrwistość, eozynofilia
	Niezbyt często	Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna ^a , niedokrwistość hemolityczna ^a , agranulocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
	Częstość nieznana	Wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Częstość nieznana	Fałszywie dodatni wynik testu na obecność glukozy w moczu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Częstość nieznana	Splątanie, omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Drgawki, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Częstość nieznana	Śpiączka, stupor, encefalopatia, zaburzenia świadomości, mioklonie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
	Rzadko	Rozszerzenie naczyń krwionośnych
	Częstość nieznana	Krwotok ^a
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Rzadko	Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy (w tym rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy), nudności, wymioty
	Rzadko	Ból brzucha, zaparcia
	Częstość nieznana	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Rumień, pokrzywka, świąd
	Częstość nieznana	Zespół Lyella (martwica toksyczno-rozplywna naskórka) ^a , zespół Stevensa-Johnsona ^a , rumień wielopostaciowy ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zwiększone stężenie mocznika w surowicy, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
	Częstość nieznana	Niewydolność nerek, toksyczna nefropatia ^a
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Gorączka, stan zapalny w miejscu infuzji
	Rzadko	Dreszcze
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej

^a Działania niepożądane ogólnie uznane za działania związane z całą klasą leków.

Pediatria

Profil bezpieczeństwa cefepimu u niemowląt i dzieci jest podobny do obserwowanego u dorosłych. W badaniach klinicznych najczęściej występującą reakcją niepożądaną podejrzewaną o związek przyczynowy 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

Fax: + 48 22 49 21 309

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

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 pacjentom z zaburzeniami czynności nerek podawano produkt w dużych dawkach (patrz punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania oraz 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Objawy przedawkowania obejmują encefalopatię (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), mioklonie oraz drgawki (patrz punkt 4.8).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny czwartej generacji, kod ATC: J01DE01

Mechanizm działania

Mechanizm działania cefepimu opiera się na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez inhibicję białek wiążących penicylinę (PBP), takich jak np. transpeptydazy, co skutkuje działaniem bakteriobójczym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność jest w dużej mierze uzależniona od długości okresu czasu, w którym stężenie leku przewyższa wartość minimalnego stężenia hamującego określonego dla danego czynnika chorobotwórczego.

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 rozwinąć się w wyniku jednego lub kilku z poniższych mechanizmów:

- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicylinę do cefepimu,
- wytwarzanie beta-laktamaz, które są zdolne do skutecznej hydrolizy cefepimu (np. niektóre z modyfikowanych chromosomalnie beta-laktamaz o rozszerzonym zakresie substratowym),
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej ograniczająca dostęp cefepimu do białek wiążących penicylinę w przypadku bakterii Gram-ujemnych,
- usuwanie substancji czynnych z komórki poprzez tzw. pompę błonową.

Zaobserwowano występowanie mechanizmu częściowej lub całkowitej oporności krzyżowej pomiędzy cefepimem a innymi cefalosporynami i penicylinami.

Testowanie cefepimu odbywa się z wykorzystaniem standaryzowanej metody seryjnych rozcieńczeń. Dla wrażliwych i opornych drobnoustrojów zostały ustalone poniższe wartości minimalnych stężeń hamujących (ang. *minimum inhibitory concentration* - MIC):

Stężenia graniczne według Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – EUCAST) – 2014-01-01

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	przypis ²	przypis ²
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G	przypis ³	przypis ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Grupa <i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.25 mg/l ⁴	> 0.25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stężenia graniczne (niezwiązane z gatunkiem drobnoustroju) ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Stężenia graniczne mają zastosowanie w przypadku dużych dawek.
- 2 Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny (za wyjątkiem ceftazydymu, cefiksymu oraz cefibutenu) wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na cefoksytynę, dla której nie określono stężeń granicznych i nie powinno się jej stosować w zakażeniach gronkowcami.
- 3 Wrażliwość paciorkowców z grup A, B, C i G na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na penicylinę benzylową.
- 4 Wyizolowane szczepy, dla których wartość MIC jest większa niż stężenie graniczne charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek, występują bardzo rzadko lub są do tej pory nienotowane. Identyfikację i testy wrażliwości na antybiotyk w przypadku każdego takiego wyizolowanego szczepu trzeba powtórzyć i w razie potwierdzenia wyniku, przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Do czasu uzyskania dowodu dotyczącego odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych szczepów, których wartość MIC przekracza aktualną wartość graniczną oporności, należy je zgłaszać jako odporne.
- 5 Stężenia graniczne mają zastosowanie w przypadku dobowej dawki dożylniej 2 g x 2 oraz dużych dawek: co najmniej 2 g x 3.

Wrażliwość

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.

Cefepim działa na większość szczepów drobnoustrojów wymienionych poniżej (stan na grudzień 2012).

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (w tym szczepy odporne na penicylinę) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
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> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej
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 fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

° Brak dostępności aktualnych danych w momencie publikowania tabeli. Przyjmuje się wrażliwość według podstawowej literatury, typowych opracowań i zaleceń terapeutycznych.

+ Wskaźnik oporności większy niż 50% przynajmniej w jednym regionie.

% Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym są zawsze odporne.

³ W warunkach ambulatoryjnych wskaźnik oporności wynosi <10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne cefepimu mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 250 mg do 2 g (podanie dożylnie). Nie ulegają one zmianie w trakcie leczenia.

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom 2 g cefepimu w czasie 30 minut, szczytowe stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiły 126 do 193 µg/ml.

Dystrybucja

Cefepim jest dobrze dystrybuowany do płynów ustrojowych i tkanek. W zakresie dawek od 250 mg do 2 g stopień dystrybucji cefepimu do tkanek nie ulega zmianie. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18 l. Nie zaobserwowano przypadków kumulacji leku w organizmie u zdrowych pacjentów, którym podawano dożylnie dawki do 2 g leku w odstępach 8-godzinnych przez okres 9 dni. Wiązanie cefepimu z białkami osocza wynosi < 19% i nie zależy od stężenia cefepimu w surowicy. Przeciętny okres półtrwania cefepimu w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

Metabolizm

Cefepim jest metabolizowany w niewielkim stopniu. Podstawowym produktem przemiany materii w moczu jest N-tlenek N-metylopirolidyny, amina trzeciorzędowa, wydalana w ilości odpowiadającej około 7% przyjętej dawki.

Eliminacja

Średni klirens całkowity wynosi 120 ml/min. Średni klirens nerkowy wynosi 110 ml/min. Powyższe wskaźniki pokazują, że cefepim jest niemal w całości wydalany przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. Odzysk niezmiennego leku z moczu wynosi około 85% przyjętej dawki, co skutkuje dużymi stężeniami cefepimu w moczu. Po upływie 12 godzin od momentu dożylnego podania cefepimu w ilości 500 mg nie był on wykrywalny w osoczu, a po upływie 16 godzin również w moczu.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Przebadano mechanizm dystrybucji cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku płci męskiej i żeńskiej (>65 lat). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczna w tej grupie pacjentów są porównywalne do grupy młodszych dorosłych, natomiast u pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i niższe wartości klirensu nerkowego. W przypadku zaburzenia czynności nerek wymagane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek” oraz 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku”).

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 w odstępach 8- lub 12-godzinnych przez okres co najmniej 48 godzin.

Średnie stężenia cefepimu w osoczu po podaniu dawki początkowej były zbliżone do stężeń w stanie stacjonarnym, zaś nieznaczłą 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 pacjentów.

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

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 klirensiem całkowitym a klirensiem kreatyniny.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Podanie cefepimu w pojedynczej dawce 1 g nie wpływało na parametry farmakokinetyczne u pacjentów z mukowiscydozą oraz zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma zatem konieczności modyfikacji podawanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, ukierunkowanych na ocenę ryzyka rakotwórczego działania cefepimu, jednak wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cefepim nie jest genotoksyczny.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że podawanie dobowych dawek o wielkości nawet 10-krotnie większych niż dawka zalecana dla ludzi, nie wywoływało żadnych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych skutków wpływających na zdolność do rozmnażania się, rozwój embrionalny i płodowy, długość ciąży lub rozwój okołoporodowy i poporodowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-Arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia fizycznych lub chemicznych niezgodności, roztworów produktu Cefepim MIP Pharma **nie mieszać** z następującymi antybiotykami: metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną, tobramycyną oraz netylmycyną w postaci siarczanu. Jeśli wskazane jest leczenie skojarzone, produkty te trzeba podawać osobno.

Wszelkie roztwory produktów leczniczych podawane drogą pozajelitową powinny uprzednio skontrolowane wizualnie, czy nie zawierają cząstek stałych.

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

6.3 Okres ważności

27 miesięcy

Okres ważności sporządzonego roztworu

Przygotowany roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 2 godzin w temperaturze 25°C i przez 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, to za czas i warunki przechowywania po otwarciu odpowiada osoba podająca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefepim MIP Pharma, 1 g jest dostarczany w 15 ml fiołkach z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierających proszek barwy białej do jasnożółtej.

Cefepim MIP Pharma, 2 g jest dostarczany w 50 ml fiołkach z bezbarwnego szkła typu II, z korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.

Wielkość opakowań: pudełka zawierające 1, 5 lub 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie roztworu do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego

Zawartość fiolki należy rozpuścić w 10 ml rozpuszczalnika, zgodnie ze wskazaniami z poniższej tabeli. Sporządzony roztwór podaje się powoli w ciągu 3 do 5 minut – albo bezpośrednio do żyły, albo poprzez zestaw do infuzji w sytuacji, gdy pacjent otrzymuje jednocześnie w infuzji dożylną inny zgodny roztwór.

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylnej

W celu podania infuzji dożylnej należy przygotować roztwór cefepimu 1 g lub 2 g w taki sam sposób, jak opisano powyżej dla bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego. Odpowiednią ilość sporządzonego roztworu należy dodać do pojemnika infuzyjnego zawierającego zgodny płyn infuzyjny (zalecana końcowa objętość: około 40-50 ml). Czas trwania infuzji dożylnej powinien wynosić około 30 minut.

Poniższa tabela zawiera instrukcje dotyczące sporządzania roztworu:

Dawka i droga podania	Objętość dodawanego rozpuszczalnika [ml]	Objętość gotowego roztworu [ml]	Przybliżone stężenie (mg/ml)
1 g dożylnie	10,0	11,4	90
2 g dożylnie	10,0	12,8	160

Zgodność z płynami dożylnymi

Poniższe rozpuszczalniki mogą być stosowane do sporządzenia roztworu:

- woda do wstrzykiwań
- roztwór glukozy 50 mg/ml (5%)
- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0.9%).

Przygotowanie roztworu powinno się odbywać w warunkach aseptycznych. Należy dodać zalecaną objętość rozpuszczalnika i delikatnie wstrząsnąć fiolką do momentu całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Wyłącznie do jednorazowego użytku. Jakikolwiek pozostałości roztworu po użyciu należy wyrzucić. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Niezgodności – patrz punkt 6.2.

Należy skontrolować fiolkę przed użyciem produktu. Produkt może być użyty jedynie wówczas, gdy roztwór nie zawiera widocznych cząstek stałych.

Stosować wyłącznie przejrzyste roztwory.

Roztwory cefepimu, podobnie jak innych cefalosporyn, mogą nabrać żółtego do bursztynowego zabarwienia, w zależności od warunków przechowywania. Nie ma to jednak ujemnego wpływu na działanie produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel

Germany

Phone: 0049 (0) 6842 9609 0

Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22741, 22742

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.01.2019