

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime Panpharma 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Substancja czynna: cefepimu dichlorowodorek jednowodny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g cefepimu (*Cefepimum*) w postaci cefepimu dichlorowodoru jednowodnego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały do bledożółtego rozpuszczalny w wodzie proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie wymienionych poniżej zakażeń wywołanych przez drobnoustroje chorobotwórcze wrażliwe na cefepim:

- Sepsa.
- Ciężkie zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia układu moczowego.
- Zakażenia jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej, w skojarzeniu z innym antybiotykiem, jeśli występuje taka konieczność.
- Zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych.
- Empiryczne leczenie epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią umiarkowaną (liczba neutrofilów $\leq 1000/\text{mm}^3$) lub ciężką (liczba neutrofilów $\leq 500/\text{mm}^3$). U pacjentów narażonych na duże ryzyko ciężkich zakażeń (np. pacjentów niedawno poddawanym przeszczepieniu szpiku kostnego, pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego i pacjentów z ciężką lub długotrwałą neutropenią) stosowanie antybiotyków w monoterapii nie będzie skuteczne. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii. Zalecane jest stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego w skojarzeniu z antybiotykiem glikopeptydowym, z uwzględnieniem indywidualnego profilu ryzyka.

Dzieci

Leczenie wymienionych poniżej zakażeń wywołanych przez drobnoustroje chorobotwórcze wrażliwe na cefepim:

- Sepsa.
- Ciężkie zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia układu moczowego.
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- Empiryczne leczenie epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią umiarkowaną (liczba neutrofilów $\leq 1000/\text{mm}^3$) lub ciężką (liczba neutrofilów $\leq 500/\text{mm}^3$). U pacjentów narażonych na duże ryzyko ciężkich zakażeń (np. pacjentów niedawno poddawanym przeszczepieniu szpiku kostnego, pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, pacjentów z chorobami rozrostowymi

układu krwiotwórczego i pacjentów z ciężką lub długotrwałą neutropenią) stosowanie antybiotyków w monoterapii nie będzie skuteczne. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii. Zalecane jest stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego w skojarzeniu z antybiotykiem glikopeptydowym, z uwzględnieniem indywidualnego profilu ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Po rozpuszczeniu produkt leczniczy Cefepime Panpharma można podawać dożylnie albo w powolnym wstrzyknięciu trwającym od 3 do 5 minut, albo w krótkotrwałym wlewie dożylnym trwającym około 30 minut.

Dawkowanie zależy od wrażliwości drobnoustroju chorobotwórczego, nasilenia zakażenia, stopnia wydolności nerek oraz stanu ogólnego pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg (w przypadku dzieci odpowiada to mniej więcej wiekowi 12 lat)

Wielkość dawki pojedynczej produktu leczniczego Cefepime Panpharma i odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami	
<p><i>Ciężkie zakażenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - sepsa, - zapalenie płuc, - powikłane zakażenia układu moczowego, - zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. 	<p><i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - zakażenia wewnątrzbrzuszne, w tym zapalenie otrzewnej, - empiryczne leczenie epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią.
2,0 g <i>iv.</i> co 12 godzin	2,0 g <i>iv.</i> co 8 godzin

Czas trwania leczenia

Zazwyczaj leczenie prowadzi się przez 7 do 10 dni. Produktu leczniczego Cefepime Panpharma nie należy stosować krócej niż 7 dni ani dłużej niż 14 dni w ramach jednego cyklu leczenia.

W przypadku empirycznego leczenia epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią leczenie powinno trwać 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Dzieci w wieku od 1 miesiąca, których masa ciała nie przekracza 40 kg (odpowiada to mniej więcej wiekowi 12 lat)

Wielkość dawki pojedynczej produktu leczniczego Cefepime Panpharma [mg/kg mc.] / czas pomiędzy kolejnymi dawkami / czas trwania leczenia		
	<p><i>Ciężkie zakażenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie płuc, - powikłane zakażenia układu moczowego. 	<p><i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - sepsa, - bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, - empiryczne leczenie epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią.
Dzieci w wieku od 2 miesiąca, których masa ciała nie przekracza 40 kg	<p>50 mg/kg mc. co 12 godzin</p> <p><i>Ciężkie zakażenia:</i></p> <p>50 mg/kg mc. co 8 godzin</p> <p>Czas trwania leczenia: 10 dni</p>	<p>50 mg/kg mc. co 8 godzin</p> <p>Czas trwania leczenia: 7–10 dni</p>
Niemowlęta w wieku od 1 do 2	30 mg/kg mc. co 12 godzin	30 mg/kg mc. co 8 godzin

miesiący	<i>Ciężkie zakażenia:</i> 30 mg/kg mc. co 8 godzin	
	Czas trwania leczenia: 10 dni	Czas trwania leczenia: 7–10 dni

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy są ograniczone, choć jest już pewne doświadczenie ze stosowaniem dawek wynoszących 50 mg/kg mc. Tym niemniej, z danych farmaceutycznych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 2 miesięcy wynika, że w przypadku dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy dawka wynosząca 30 mg/kg mc. podawana co 12 lub 8 godzin jest wystarczająca. Dzieci w tym wieku należy uważnie monitorować w okresie stosowania tego produktu leczniczego.

U dzieci, których masa ciała przekracza 40 kg, należy stosować dawkę zalecaną dla dorosłych (patrz tabela). U dzieci w wieku powyżej 12 lat i masą ciała poniżej 40 kg należy stosować dawkę zalecaną dla młodszych pacjentów o masie ciała 40 kg. Dawka stosowana u dzieci nie powinna przekraczać dawki maksymalnej dla dorosłych (wynoszącej 2,0 g co 8 godzin).

Dawkowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek

Dorośli i dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg (w przypadku dzieci odpowiada to mniej więcej wiekowi 12 lat)

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek dawkowanie należy dostosować do powolnego tempa wydalania przez nerki. Dawka początkowa u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek to 2,0 g produktu leczniczego Cefepime Panpharma, czyli tyle samo, co u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

W tabeli poniżej podano informacje na temat zalecanych wielkości kolejnych dawek (dawek podtrzymujących).

	Zalecane dawki podtrzymujące: Wielkość dawki pojedynczej produktu leczniczego Cefepime Panpharma i odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami	
Klirens kreatyniny [ml/min]	<i>Ciężkie zakażenia:</i> - sepsa, - zapalenie płuc, - powikłane zakażenia układu moczowego, - zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych.	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> - zakażenia wewnątrzbrzuszne, w tym zapalenie otrzewnej, - empiryczne leczenie epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią.
>50	2,0 g co 12 godzin (bez konieczności modyfikowania dawkowania)	2,0 g co 8 godzin (bez konieczności modyfikowania dawkowania)
30 – 50	2,0 g co 24 godziny	2,0 g co 12 godzin
11 – 29	1,0 g co 24 godziny	2,0 g co 24 godziny
≤10	0,5 g co 24 godziny	1,0 g iv. co 24 godziny

Pacjenci poddawani dializoterapii

W ciągu 3-godzinnej hemodializy około 68% całkowitej ilości cefepimu podanego na początku sesji zostaje usunięte z organizmu.

Z danych uzyskanych z modelowania farmakokinetycznego wynika, że u pacjentów poddawanych hemodializie dawkowanie musi być zmniejszone. Zaleca się następujące dawkowanie:

- 1 g produktu leczniczego Cefepime Panpharma w pierwszej dobie leczenia, a następnie 0,5 g produktu leczniczego Cefepime Panpharma na dobę w kolejnych dobach leczenia we wszystkich rodzajach zakażeń z wyjątkiem gorączki neutropenicznej. W takim przypadku dawka wynosi 1,0 g/dobę.

Jeśli to tylko możliwe, produkt leczniczy Cefepime Panpharma należy podawać o tej samej porze dnia, przy czym w dniach, w których odbywa się dializa, należy go podawać po jej zakończeniu.

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek poddawanych dializie otrzewnowej zaleca się stosowanie następującego dawkowania:

- 1,0 g produktu leczniczego Cefepime Panpharma co 48 godzin w przypadku ciężkich zakażeń (sepsa, zapalenie płuc, powikłane zakażenia układu moczowego, zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych).
- 2,0 g produktu leczniczego Cefepime Panpharma co 48 godzin w przypadku bardzo ciężkich zakażeń (zakażenia jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej, empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej).

Dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca, których masa ciała nie przekracza 40 kg (odpowiada to mniej więcej wiekowi 12 lat)

Jedna dawka w wysokości 50 mg/kg mc. u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat oraz jedna dawka w wysokości 30 mg/kg mc. u dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy odpowiada dawce w wysokości 2,0 g u dorosłych. Dlatego zaleca się stosowanie takich samych zasad zmniejszania dawek i (lub) wydłużania odstępów między dawkami, jakie podano w tabeli poniżej.

Dzieci w wieku od 2 miesięcy, których masa ciała nie przekracza 40 kg (odpowiada to mniej więcej wiekowi 12 lat)

Wielkość dawki pojedynczej produktu leczniczego Cefepime Panpharma [mg/kg mc.] odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami		
Klirens kreatyniny [ml/min]	<i>Ciężkie zakażenia:</i> - zapalenie płuc, - powikłane zakażenia układu moczowego,	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> - sepsa, - bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, - empiryczne leczenie epizodów gorączkowych przy neutropenii.
>50	50mg/kg mc. co 12 godzin (bez konieczności modyfikowania dawkowania)	50 mg/kg mc. co 8 godzin (bez konieczności modyfikowania dawkowania)
30 – 50	50 mg/kg mc. co 24 godziny	50 mg/kg mc. co 12 godzin
11 – 29	25 mg/kg mc. co 24 godziny	50 mg/kg mc. co 24 godziny
≤10	12,5 mg/kg mc. co 24 godziny	25 mg/kg mc. co 24 godziny

Niemowlęta w wieku od 1 do 2 miesięcy

Wielkość dawki pojedynczej produktu leczniczego Cefepime Panpharma [mg/kg mc.] / długość odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami		
Klirens kreatyniny [ml/min]	<i>Ciężkie zakażenia:</i> - zapalenie płuc, - powikłane zakażenia układu moczowego,	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> - sepsa, - bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, - empiryczne leczenie epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią.
>50	30 mg/kg mc. co 12 godzin (bez konieczności modyfikowania dawkowania)	30 mg/kg mc. co 8 godzin (bez konieczności modyfikowania dawkowania)
30 – 50	30 mg/kg mc. co 24 godziny	30 mg/kg mc. co 12 godzin
11 – 29	15 mg/kg mc. co 24 godziny	30 mg/kg mc. co 24 godziny
≤10	7,5 mg/kg mc. co 24 godziny	15 mg/kg mc. co 24 godziny

Niewydolność wątroby

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku powinno być starannie dobierane, z uwzględnieniem stopnia wydolności nerek, gdyż w tej grupie pacjentów istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Sposób przygotowania roztworu gotowego do użycia, patrz punkt 6.6.

Roztwór może być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (trwającym od 3 do 5 minut) lub przez zestawu do infuzji.

Może on też być dodawany do jednego z roztworów wymienionych w podpunkcie 6.6 i podawany w krótkotrwałym wlewie dożylnym trwającym około 30 minut.

Cefepimu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz roztworów wymienionych w podpunkcie 6.6.

Jednoczesne stosowanie dożylnie produktu leczniczego Cefepime Panpharma z innymi antybiotykami jest możliwe, jednak nie mogą być podawane w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym razem z produktem leczniczym Cefepime Panpharma ani też przez ten sam zestaw do infuzji (patrz punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cefepim lub którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienione w punkcie 6.1).
- Przebyte w przeszłości natychmiastowej i (lub) ciężkiej reakcji nadwrażliwości na penicylinę lub jakiegokolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, np. ze zmniejszoną diurezą spowodowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub z innymi chorobami upośledzającymi czynność nerek, dawkowanie produktu leczniczego Cefepime Panpharma musi zostać dostosowane do wolniejszego tempa eliminacji drogą nerkową.

U pacjentów z niewydolnością nerek lub schorzeniami wpływającymi na czynność nerek dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć, gdyż w przeciwnym razie może to doprowadzić do większego stężenia antybiotyku w surowicy i dłuższego utrzymywania się efektów jego działania. Przy ustalaniu wysokości kolejnych dawek należy brać pod uwagę stopień upośledzenia czynności nerek, nasilenie zakażenia oraz wrażliwości patogenów (patrz punkty 4.2 i 5.2). W okresie rejestracyjnym odnotowano wystąpienie następujących ciężkich działań niepożądanych: odwracalnej encefalopatii (zaburzenia świadomości z zawrotami głowy, omamami, stuporem i śpiączką), mioklonii, zaburzeń napadowych (w tym niedrgawkowego stanu padaczkowego) i (lub) niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). Większość przypadków dotyczyło pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, którym podano produkt leczniczy Cefepime Panpharma w dawkach przekraczających dawki zalecane. Objawy neurotoksyczności zwykle ustępowały po odstawieniu produktu leczniczego Cefepime Panpharma i (lub) przerwaniu hemodializy, choć w części przypadków doprowadziły one do zgonu.

W przypadku prawie wszystkich antybiotyków, w tym produktu leczniczego Cefepime Panpharma, notuje się przypadki biegunki związanej z zakażeniem wywołanym przez *Clostridium difficile*, które może przyjmować obraz kliniczny od łagodnej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia jelita

grubego. U pacjentów, u których po podaniu antybiotyków pojawia się biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość biegunki związanej z zakażeniem wywołanym przez *C. difficile*. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu, bowiem wśród doniesień dotyczących biegunki związanej z zakażeniem wywołanym przez *C. difficile* donoszono o jej wystąpieniu nawet po dwóch miesiącach od zakończenia antybiotykoterapii. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia biegunki związanej z zakażeniem wywołanym przez *C. difficile* należy rozważyć przerwanie podawania antybiotyków niedziałających na *C. difficile*.

Szczególnej ostrożności należy zachować, jeśli pacjent ma dodatni wywiad w kierunku alergii, zwłaszcza alergii polekowych. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości podawanie produktu leczniczego Cefepime Panpharma należy przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie produktu leczniczego Cefepime Panpharma może prowadzić do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów chorobotwórczych niewrażliwych na ten produkt. W przypadku wystąpienia nadkażenia należy podjąć stosowne działania.

Produktu leczniczego Cefepime Panpharma nie należy stosować podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie wskazane. W okresie laktacji produkt leczniczy Cefepime Panpharma należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.6).

Jeśli produkt leczniczy Cefepime Panpharma stosowany jest w skojarzeniu z potencjalnie nefrotoksycznymi lekami, np. aminoglikozydami i silnymi diuretykami, należy uważnie monitorować czynność nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku – z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością nerek – skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cefepime Panpharma w dawkach zalecanych u dorosłych jest porównywalna ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem stosowania u młodszych pacjentów. W badaniach klinicznych z udziałem ponad 6400 pacjentów leczonych cefepimem 35% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat, a 16% – w wieku powyżej 75 lat. W porównaniu z młodszymi pacjentami u pacjentów w podeszłym wieku stwierdza się umiarkowanie wydłużony półokres eliminacji oraz mniejsze wartości klirensu nerkowego. U pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2) zaleca się zmodyfikowanie dawkowania. Cefepim wydalany jest przez nerki, w związku z czym u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek ryzyko reakcji toksycznych może być zwiększone. Ponieważ u osób w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek, dawkowanie powinno być starannie dobierane, a czynność nerek u tych pacjentów monitorowana. U pacjentów w podeszłym wieku z upośledzoną czynnością nerek, u których dawka cefepimu nie została zmniejszona, opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych, które obejmowały: odwracalną encefalopatię (zaburzenia świadomości z zawrotami głowy, omamami, stuporem i śpiączką), mioklonie, zaburzenia napadowe (w tym niedrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badań nad interakcjami nie przeprowadzono.

Wpływ na wyniki diagnostycznych badań biochemicznych

U pacjentów leczonych cefepimem test Coombsa może dawać wyniki fałszywie dodatnie (patrz punkt 4.8).

Stosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy w moczu może powodować ich fałszywie dodatnie wyniki. Należy w związku z tym używać metod enzymatycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cefepimu u kobiet w ciąży. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach nie wskazują na to, aby omawiany produkt leczniczy wywierał jakikolwiek pośredni czy bezpośredni wpływ toksyczny na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Cefepim przenika przez barierę łożyskową. Ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia klinicznego, cefepim powinien być stosowany tylko wówczas, gdy zostanie dokonana staranna ocena stosunku korzyści do zagrożeń, szczególnie w pierwszych 3 miesiącach ciąży.

Karmienie piersią

Ponieważ cefepim przenika do mleka kobiecego, należy go stosować w okresie laktacji tylko wówczas, gdy zostanie dokonana skrupulatna ocena stosunku korzyści do zagrożeń przy uwzględnieniu potencjalnie negatywnego wpływu na karmione piersią niemowlę (wpływ na florę jelitową z możliwym nadmiernym namnożeniem się flory drożdżakowej i uczuleniem na antybiotyki z grupy cefalosporyn).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu cefepimu na płodność u ludzi. W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach rozrodczości nie wykazano wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni jednak unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn w okresie przyjmowania produktu leczniczego Cefepime Panpharma ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń świadomości i zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowano w następujące kategorie w zależności od grupy układowo-narządowej, określonej zawartych w słowniku MedDRA i przyjętej w tym słowniku definicji częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość występowania	Określenie wg słownika MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Kandydoza jamy ustnej, zapalenie pochwy
	Rzadko	Kandydoza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Dodatni wynik testu Coombsa
	Często	Wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, niedokrwistość, eozynofilia

	Niezbyt często	Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Częstość nieznana	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Fałszywie dodatni wynik oznaczenia glukozy w moczu
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Splątanie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Drgawki, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Częstość nieznana	Śpiączka, stupor, encefalopatia, zaburzenia świadomości, mioklonie
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zapalenie żyły w miejscu podania
	Rzadko	Rozkurcz naczyń
	Częstość nieznana	Krwotok
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Szumy uszne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, nudności, wymioty
	Rzadko	Ból brzucha, zaparcia
	Częstość nieznana	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Rumień, pokrzywka, świąd
	Rzadko	Obrzęk
	Częstość nieznana	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Bóle stawowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Częstość nieznana	Niewydolność nerek, nefropatia toksyczna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu podania wlewu, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja zapalna

		w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Gorączka, reakcja zapalna w miejscu podania wlewu
	Rzadko	Dreszcze
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Profil bezpieczeństwa cefepimu stwierdzany u niemowląt i dzieci jest podobny do profilu bezpieczeństwa tego produktu leczniczego stwierdzanego u dorosłych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym cefepimu w badaniach klinicznych był rumień.

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 krajowego systemu zgłaszania : Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Niezamierzone przedawkowanie może wystąpić po podaniu zbyt dużych dawek pacjentom z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). W wypadku przedawkowania, szczególnie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, produkt leczniczy Cefepime Panpharma można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Zastosowanie dializy otrzewnowej nie przynosi korzyści..

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Klasyfikacja ATC:

Cefepim to antybiotyk beta-laktamowy z grupy cefalosporyn przeznaczony do podawania pozajelitowego: J01DE01.

Mechanizm działania

Mechanizm działania produktu leczniczego Cefepime Panpharma polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicyliny (PBP, *penicillin-binding proteins*), np. transpeptydaz. Skutkiem jest działanie bakteriobójcze.

Oporność

Oporność bakterii na cefepim może rozwinąć się w wyniku jednego lub kilku z poniższych mechanizmów:

- Inaktywacja przez beta-laktamazy; cefepim może ulegać hydrolizie przez niektóre beta-laktamazy, szczególnie beta-laktamazy o szerokim spektrum substratowym (ESBL, ang. *extended-spectrum beta-lactamases*), które mogą być wytwarzane np. przez szczepy *Escherichia coli* czy *Klebsiella pneumoniae*.
- Obniżone powinowactwo PBP w stosunku do cefepimu; nabyta oporność pneumokoków i innych paciorkowców jest skutkiem modyfikacji białek wiążących penicyliny w wyniku

mutacji.

Jednak, za oporność stwierdzaną u gronkowców opornych na metycylinę (oksacylinę) odpowiedzialne jest wytwarzanie dodatkowych PBP o obniżonym powinowactwie do cefepimu.

- Niewystarczająca penetracja cefepimu przez zewnętrzną błonę komórkową bakterii Gram-ujemnych może prowadzić do niewystarczającego hamowania aktywności PBP.
- Cefepim może być aktywnie transportowany z komórek bakteryjnych przez pompy wypływowe.
- Stwierdza się częściową lub całkowitą oporność krzyżową pomiędzy cefepimem a innymi cefalosporynami i penicylinami.

Stężenia graniczne

Badanie cefepimu przeprowadza się stosując standardowe serie rozcieńczeń. Określono następujące wartości MIC wobec wrażliwych i opornych drobnoustrojów:

Wartości graniczne wg zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Badania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Drobnoustrój chorobotwórczy	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤8 mg/l ¹	>8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ²	– ²	– ²
<i>Streptococcus</i> spp. ³ (grupy A, B, C, G)	≤0,25 mg/l ³	>0,25 mg/l ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤1 mg/l ⁴	>2 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
Wartości graniczne nieswoiste gatunkowo ⁵	≤4 mg/l	>8 mg/l

¹. Podane stężenia graniczne odnoszą się do leczenia wysokimi dawkami (2 g, 3 razy na dobę).

² Dane na temat wrażliwości bakterii z rodzaju *Staphylococcus* na cefalosporyny określono na podstawie danych na temat wrażliwości na cefoksytynę.

³ Dane na temat wrażliwości paciorkowców grupy A, B, C i G określono na podstawie danych na temat wrażliwości na penicylinę.

⁴ Izolaty, w przypadku których wartości MIC przekraczają stężenia graniczne, są bardzo rzadko spotykane lub nie zostały jeszcze opisane. W przypadku tego rodzaju izolatów konieczne jest ponowne przeprowadzenie identyfikacji i oznaczenie wrażliwości, a jeśli wyniki potwierdzą się, izolat ten należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Do czasu uzyskania dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych izolatów cechujących się wartościami MIC przekraczającymi aktualną wartość graniczną dla oporności, izolaty te należy raportować jako oporne.

⁵ Stężenia graniczne odnoszą się do dożyłnej dawki dobowej wynoszącej 2 g dwa razy na dobę i wysokiej dawki wynoszącej co najmniej 2 g, trzy razy na dobę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność uzależniona jest zasadniczo od czasu trwania okresu, w którym stężenie antybiotyku przekracza wartość MIC dla danego drobnoustroju chorobotwórczego.

Skuteczność kliniczna wobec konkretnych drobnoustrojów chorobotwórczych

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Konieczne jest zatem posiadanie informacji na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że skuteczność cefepimu może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia leczenia powinno się przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną prowadzącą do wykrycia drobnoustroju chorobotwórczego i określenia jego wrażliwości na cefepim.

GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę)¹

Streptococcus pneumoniae (w tym szczepy odporne na penicylinę)

*Streptococcus pyogenes*¹

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

*Haemophilus influenzae*¹

*Moraxella catarrhalis*¹

Morganella morganii

*Proteus mirabilis*⁴

Proteus vulgaris

*Serratia liquefaciens*¹

Serratia marcescens

GATUNKI, W PRZYPADKU KTÓRYCH MOŻE WYSTĘPOWAĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ**Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Staphylococcus aureus*⁵

*Staphylococcus epidermidis*²

*Staphylococcus haemolyticus*²

*Staphylococcus hominis*²

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Enterobacter cloacae

*Escherichia coli*⁴

*Klebsiella oxytoca*⁴

*Klebsiella pneumoniae*⁴

Pseudomonas aeruginosa^{3,6}

GATUNKI Z WRODZONĄ OPORNOŚCIĄ**Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (oporny na metycylinę)

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Stenotrophomonas maltophilia*²

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

Inne drobnoustroje

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

¹ W czasie publikacji tej tabeli bieżące dane nie były dostępne. Dane na temat wrażliwości pozyskano z podstawowej literatury, standardowych opracowań i wskazań terapeutycznych.

² W co najmniej jednym regionie notuje się oporność występującą u ponad 50% drobnoustrojów.

³ Na oddziałach intensywnej opieki medycznej notuje się częstość oporności wynoszącą >10%.

⁴ Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są zawsze odporne.

⁵ W warunkach ambulatoryjnych notuje się częstość oporności wynoszącą <10%.

⁶ W przypadku izolatów uzyskiwanych w szczególnych grupach pacjentów, np. pacjentów z mukowiscydozą, notuje się częstość oporności wynoszącą <10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cefepim ulega całkowitemu i szybkiemu wchłanianiu po podaniu domięśniowym.

Dystrybucja

W poniższej tabeli podano średnie stężenia cefepimu w osoczu u dorosłych mężczyzn, którym podano w dawce pojedynczej 2,0 g cefepimu we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Dawka cefepimu	Średnie stężenie cefepimu w osoczu [$\mu\text{g/ml}$] u zdrowych dorosłych					
	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
2,0 g <i>iv.</i>	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

Metabolizm

Cefepim jest metabolizowany do *N*-metylopirolidyny, która szybko ulega przekształceniu w *N*-tlenek *N*-metylopirolidyny. Osiemdziesiąt pięć procent dawki podanej dożylnie ulega wydaleniu w postaci niezmienionej z moczem. W moczu stwierdzone są wysokie stężenia cefepimu w postaci niezmienionej. Niecały 1% podanej dawki stwierdzony jest w moczu w postaci *N*-metylopirolidyny, 6,8% w postaci *N*-tlenku, a 2,55 w postaci epimeru cefepimu.

Wydalenie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji cefepimu wynosi 2 godziny i jest stały w zakresie dawek od 250 mg do 2,0 g. Nie dowiedziono kumulacji leku u zdrowych osób, które przez 9 dni otrzymywały dożylnie cefepim w dawkach do 2,0 g co 8 godzin. Średnie całkowite tempo wydalania wynosiło 120 ml/min, a mediana klirensu nerkowego cefepimu wynosi 110 ml/min. Cefepim był prawie wyłącznie wydalany przez nerki, głównie drogą przesączania kłębuszkowego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek stwierdza się znacznie wydłużony okres półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek zależność pomiędzy całkowitym tempem wydalania a klirensem kreatyniny ma charakter liniowy (patrz punkt 4.2). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wynosi 13 godzin w przypadku hemodializy i 19 godzin w przypadku ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu dawki pojedynczej wynoszącej 1,0 g farmakokinetyka cefepimu u pacjentów z niewydolnością wątroby pozostaje niezmieniona. Nie ma zatem potrzeby modyfikowania dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U ochotników w wieku ≥ 65 lat, którym podano dożylnie dawkę pojedynczą cefepimu wynoszącą 1,0 g, stwierdzano wyższe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu oraz niższe wartości klirensu nerkowego niż u pacjentów w młodszym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku z upośledzoną czynnością nerek zaleca się zatem modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.3).

Dzieci

Farmakokinetykę po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oceniano u dzieci w wieku od 2,1 miesiąca do 11,2 roku, podając 50 mg / kg masy ciała w dożylnym wstrzyknięciu bądź infuzji. Farmakokinetykę po podaniu wielokrotnym, oceniano podając te same dawki co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin. Po dożylnym podaniu jednorazowym całkowite tempo wydalania wynosiło 3,3 ml/min/kg, a średnia objętość dystrybucji – 0,3 l/kg. Całkowity średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny. W moczu wykrywano 60,4% podanej dawki. Główną drogę eliminacji był klirens nerkowy; wynosił on około 2,0 ml/min/kg mc.

Średnie stężenie cefepimu w osoczu po podaniu pierwszej dawki było podobne do stężenia stwierdzanego w stanie stacjonarnym. Nieznaczna kumulacja leku obserwowano po podaniu dodatkowych dawek. Pozostałe parametry farmakokinetyczne u niemowląt i dzieci mają te same

wartości po podaniu pierwszej dawki oraz w stanie stacjonarnym – bez względu na odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami (wynoszący 12 lub 8 godzin). Co więcej, nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie farmakokinetyki w zależności od wieku czy płci.

Dane na temat stężenia cefepimu w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu ze stężeniem w osoczu podano w tabeli poniżej.

Średnie stężenie w osoczu (O) i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu (stosunek PMR/O) u niemowląt i dzieci

Czas [h]	Liczba pacjentów	Stężenie w osoczu [µg/ml]	Stężenie w PMR [µg/ml]	Stosunek PMR/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)

Dane uzyskane w grupie niemowląt i dzieci wieku od 3,1 miesiąca do 12 lat; średnia wieku (\pm odchylenie standardowe, SD) wynosiła 2,6 (\pm 3,0) roku. Pacjenci z podejrzeniem zakażenia OUN byli leczeni cefepimem w dawce 50 mg/kg mc. we wlewie dożylnym trwającym od 5 do 20 minut podawanym co 8 godzin. Próbkę osocza i PMR pobierano od wybranych pacjentów w 2. lub 3. dobie leczenia cefepimem w określonych przed badaniem punktach czasowych po zakończeniu wlewu dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badań rakotwórczości nie przeprowadzono.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-Arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Cefepime Panpharma nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani roztworami z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Stwierdzono niezgodności fizykochemiczne z metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną, tobramycyną, netylmycyną i aminofiliną. Jeśli wskazane jest skojarzone stosowanie dożylnie produktu leczniczego Cefepime Panpharma z tymi antybiotykami, wówczas nie mogą być podawane w tym samym czasie co produkt leczniczy Cefepime Panpharma ani też nie mogą być one podawane przez ten sam zestaw do infuzji.

6.3 Okres ważności

W oryginalnym opakowaniu:
3 lata.

Gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań zrekonstruowany przy użyciu wody do wstrzykiwań:
Roztwór wykazuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 18 godzin w temperaturze pokojowej (15-25°C) i do 2 dób jeżeli są przechowywane w lodówce (2-8°C).

Gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań zrekonstruowany przy użyciu innych rozpuszczalników (0,9% roztworu chlorku sodu, 0,9% roztworu chlorku sodu z 5% roztworem glukozy, 5% lub 10% roztworu glukozy, roztworu Ringera z dodatkiem mleczanów, roztworu Ringera z dodatkiem mleczanów z 5% roztworem glukozy, 1/6-molowego roztworu mleczanu sodu):
Trwałość chemiczna i fizyczna została wykazana dla okresu 4 godzin w temperaturze pokojowej (15-25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania po rozcieńczeniu i warunki przechowywania ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania po otwarciu nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2-8°C, chyba że produkt został poddany rekonstrukcji w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wykonane z bezbarwnego szkła typu II fiołki o pojemności 20 ml zamknięte korkiem z gumy chlorobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenową nakładką typu „flip-off”.

Wielkości opakowania: 1, 5 lub 10 fiołek w pudełku tekturowym.

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

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

Przygotowanie i podawanie roztworu gotowego do użycia:

Produkt leczniczy Cefepime Panpharma, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji należy rozpuszczać:

- a) w wodzie do wstrzykiwań
lub w jednym z roztworów wymienionych w punkcie b) poniżej przeznaczonych do podawania dożylnego
- b) 0,9% roztworze chlorku sodu
0,9% roztworze chlorku sodu z 5% roztworem glukozy
5% lub 10% roztworze glukozy
roztworze Ringera z dodatkiem mleczanów
roztworze Ringera z dodatkiem mleczanów z 5% roztworem glukozy
1/6-molowym roztworze mleczanu sodu

Objętość rozpuszczalnika, jaką należy dodać do każdej fiołki, a także stężenie cefepimu w fiołce podano w tabeli poniżej.

Dawka i droga podania	Objętość dodawanego rozpuszczalnika [ml]	Przybliżona objętość w fiołce [ml]	Przybliżone stężenie cefepimu [mg/ml]
------------------------------	---	---	--

1,0 g; iv.	10,0	11,4	90
2,0 g; iv.	10,0	12,8	160

Uwaga!

Gotowe do użycia roztwory, które przygotowano prawidłowo, mogą mieć żółte do żółtobrazowego zabarwienia. Nie wpływa to na skuteczność produktu leczniczego Cefepime Panpharma.

Zawartość fiolki przeznaczona jest do jednorazowego użycia. Wszelkie pozostałości roztworu gotowego do użycia należy usunąć.

Przed użyciem dokonać oceny wzrokowej fiolki. Roztwór należy używać tylko wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PANMEDICA
406 BUREAUX DE LA COLLINE
92213 SAINT-CLOUD CEDEX
FRANCJA

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21698

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

19.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.08.2020