

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime Hospira, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji  
Cefepime Hospira, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodorku jednowodnego.  
Każda fiolka zawiera 2 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodorku 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.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cefepime Hospira wskazany jest w leczeniu zakażeń, wywołanych przez bakterie wrażliwe na działanie cefepimu (patrz punkt 5.1), w szczególności:

- Szpitalnego i pozaszpitalnego zapalenia płuc;
- Powikłanych i niepowikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek;
- Zakażeń skóry i tkanek miękkich;
- Zakażeń w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenia otrzewnej i zapalenia dróg żółciowych, w skojarzeniu z antybiotykiem działającym na bakterie beztlenowe;
- Zakażeń ginekologicznych u dorosłych, w skojarzeniu z antybiotykiem działającym na bakterie beztlenowe;
- Bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u niemowląt i dzieci;
- W leczeniu pacjentów z bakteriami, która występuje lub istnieje podejrzenie, że występuje w związku z którymkolwiek, wymienionym powyżej zakażeniem.

Stosowanie w empirycznym leczeniu

- Empiryczne leczenie pacjentów z gorączką neutropeniczną. Cefepimu nie należy stosować w monoterapii w empirycznym leczeniu gorączki neutropenicznej.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cefepime Hospira można podawać dożylnie albo domięśniowo.

Po rekonstytucji roztwór jest barwy jasnożółtej do bursztynowej.

### Dawkowanie

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

Podanie dożylnie preferuje się u pacjentów z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zakażeniami, zwłaszcza, jeśli istnieje możliwość wstrząsu.

#### *Dorośli z prawidłową czynnością nerek*

Zgodnie z poniższą tabelą.

<b>Ciężkość zakażenia</b>	<b>Dawka i droga podania</b>	<b>Przerwy między dawkami</b>
Lekkie do umiarkowanych zakażenia dróg moczowych	500 mg do 1 g dożylnie lub domięśniowo	12 godzin
Inne lekkie do umiarkowanych zakażenia (z wyjątkiem zakażeń dróg moczowych)	1 g dożylnie lub domięśniowo	12 godzin
Zakażenia ciężkie	2 g dożylnie	12 godzin
Zakażenia bardzo ciężkie lub zagrażające życiu	2 g dożylnie	8 godzin

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże, zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek u dorosłych*

Dawkę cefepimu trzeba zmodyfikować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania. U dorosłych pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa jest taka sama, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tabeli poniżej podano zalecane dawki podtrzymujące cefepimu.

Jeśli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny w surowicy, przybliżony klirens kreatyniny (CRCL) można określić, stosując poniższy wzór (wzór Cockcrofta). 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

<b>Klirens kreatyniny [ml/min]</b>	<b>Zalecana dawka podtrzymująca</b>			
> 50	Zwykła dawka. Modyfikacja nie jest konieczna.			
	2 g, 3 x na dobę	2 g, 2 x na dobę	1 g, 2 x na dobę	500 mg, 2 x na dobę
30 do 50	2 g, 2 x na dobę	2 g, 1 x na dobę	1 g, 1 x na dobę	500 mg, 1 x na dobę
11 do 29	2 g, 1 x na dobę	1 g, 1 x na dobę	500 mg, 1 x na	500 mg, 1 x na

			dobę	dobę
< 10	1 g, 1 x na dobę	500 mg, 1 x na dobę	250 mg, 1 x na dobę	250 mg, 1 x na dobę
Hemodializa *	500 mg, 1 x na dobę	500 mg, 1 x na dobę	500 mg, 1 x na dobę	500 mg, 1 x na dobę

\* Jak wynika z danych farmakokinetycznych, niezbędne jest zmniejszenie dawek w tej grupie pacjentów. Należy zastosować następujące dawki cefepimu u pacjentów poddawanych równocześnie hemodializie: dawka nasycająca 1 g cefepimu w pierwszej dobie terapii i 500 mg na dobę w następnych dniach we wszystkich rodzajach zakażeń, z wyjątkiem gorączki u chorych z neutropenią, w której dawka wynosi 1 g na dobę. W dni dializ cefepim należy podawać po zabiegu hemodializy, w miarę możliwości o tej samej porze każdego dnia.

#### *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. U pacjentów poddanych ciągłej dializie otrzewnowej, prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych, cefepim może być podawany w dawkach jednorazowych, takich, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek tj. 500 mg, 1 g lub 2 g, w zależności od nasilenia zakażenia, przy czym odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 48 godzin.

#### *Dzieci z prawidłową czynnością nerek*

Dzieci w wieku od 2 miesięcy i masie ciała do 40 kg			
Rodzaj zakażenia	Dawka	Przerwy między dawkami	Czas trwania leczenia
Zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich	50 mg/kg mc.	12 godzin Ciężkie zakażenia: 8 godzin	10 dni
Bakteryjne zapalenie opon mózgowych i empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej, bakteriemia, która występuje lub istnieje podejrzenie, że występuje w związku z którymkolwiek z wymienionym powyżej zakażeniem.	50 mg/kg mc.	8 godzin	7 do 10 dni

Doświadczenie dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Na podstawie danych uzyskanych u dzieci z grupy wiekowej powyżej 2 miesięcy i z uwzględnieniem modelu farmakokinetycznego zaleca się, aby dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy otrzymywały dawkę 30 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin. Pacjentów należy uważnie kontrolować podczas podawania cefepimu.

U dzieci o masie ciała większej, niż 40 kg należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych. Dzieciom nie należy podawać dawki większej od maksymalnej dawki dobowej dla dorosłych (2 g co 8 godzin). Jest tylko ograniczone doświadczenie dotyczące podawania dzieciom produktu we wstrzyknięciu domięśniowym.

Ponieważ cefepim jest u dzieci wydalany głównie przez nerki, dawkę należy zmodyfikować u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Dawka 50 mg/kg mc. (u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 12 lat) i dawka 30 mg/kg mc. (u pacjentów w wieku od 1 do 2 miesięcy) są porównywalne z dawką 2 g u dorosłych.

Należy stosować takie same zasady wydłużania odstępów między dawkami lub zmniejszania dawek, jakie podano dla dorosłych z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna.

#### Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na cefepim lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, np. ze zmniejszonym wydalaniem moczu na skutek tych zaburzeń (klirens kreatyniny  $<50$  ml/min) lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, dawkę produktu Cefepime Hospira należy zmodyfikować 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, dawkę podtrzymującą cefepimu u tych pacjentów należy zmniejszyć. Dalsze dawkowanie zależy od nasilenia zaburzeń czynności nerek, ciężkości zakażenia i wrażliwości patogenów (patrz punkty 4.2 i 5.2). Cefepim jest wydalany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko działania toksycznego jest większe. Ponieważ prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę dla nich należy ustalać z zachowaniem ostrożności i kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.8 i 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek, u których nie zmodyfikowano dawki cefepimu, występowały ciężkie działania niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzona świadomość ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (również niedrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano ciężkie działania niepożądane, w tym przemijającą encefalopatię (zaburzenia świadomości ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (również 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 pacjenta.

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym cefepimu, obserwowano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. CDAD - *Clostridium difficile*-associated diarrhoea), o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których po leczeniu antybiotykiem wystąpi biegunka. Konieczny jest staranny wywiad medyczny, gdyż przypadki CDAD opisywano do 2 miesięcy po leczeniu lekami przeciwbakteryjnymi. W razie potwierdzenia lub podejrzenia wystąpienia CDAD konieczne jest natychmiastowe przerwanie terapii antybiotykowej, która nie jest skierowana przeciwko *C. difficile*. Podawanie leków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania antybiotyków u pacjentów, u których kiedykolwiek wystąpiła jakakolwiek reakcja alergiczna, szczególnie na leki. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na cefepim, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię.

Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków, podczas stosowania produktu Cefepime Hospira może nastąpić nasilony wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jeśli cefepim stosuje się w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydy i silnie działające leki moczopędne) należy kontrolować czynność nerek.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Podczas jednoczesnego stosowania antybiotyków i warfaryny, przeciwzakrzepowe działanie warfaryny może być nasilone. Istnieje wiele doniesień dotyczących zwiększenia działania doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów otrzymujących leki przeciwbakteryjne, w tym cefalosporyny. Ryzyko to może zmieniać się w zależności od rodzaju zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, dlatego wpływ cefalosporyn na zwiększenie INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. *international normalized ratio* – INR) jest trudny do określenia. Zaleca się częstą kontrolę INR w trakcie i tuż po jednoczesnym podawaniu cefepimu z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym.

Rzadko podczas leczenia cefepimem może występować fałszywie dodatni wynik testu Coombs'a.

Podczas leczenia cefepimem może występować fałszywie dodatni test galaktozemii. Mogą występować także fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu metodami nieenzymatycznymi. Z tego powodu zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

*Płodność*

Brak danych dotyczących wpływu cefepimu na płodność u ludzi. U szczurów, leczenie cefepimem nie wpływało na zdolność do krycia ani płodność (patrz punkt 5.3).

*Ciąża*

Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania cefepimu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przepisywania tego leku kobietom w ciąży.

*Karmienie piersią*

Cefepim przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach, jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u kobiet karmiących piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Cefepim jest zazwyczaj dobrze tolerowany. W przeprowadzonych badaniach klinicznych (N = 5598) najczęściej występowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, zaklasyfikowane jako związane, prawdopodobnie związane lub przypuszczalnie związane z podawaniem produktu wymieniono poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych, zgłaszanych w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu określono zgodnie z następującą konwencją:

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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nie znana (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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Określenie wg MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżyca jamy ustnej, zapalenie pochwy
	Rzadko	Drożdżyca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Dodatni odczyn Coombsa
	Często	Wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu aktywowanej tromboloplastyny częściowej, niedokrwistość, eozynofilia
	Niezbyt często	Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
	Częstość nieznana	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Splątanie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Napady drgawkowe, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Częstość nieznana	Śpiączka, stupor, encefalopatia, zaburzona świadomość, drgawki miokloniczne
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
	Rzadko	Rozszerzenie naczyń krwionośnych
	Częstość nieznana	Krwotok*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy (w tym rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy), nudności, wymioty
	Rzadko	Ból brzucha, zaparcie
	Częstość nieznana	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny całkowitej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Rumień, pokrzywka, świąd
	Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielenie naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy
	Częstość nieznana	Niewydolność nerek, toksyczna

		nefropatia*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu infuzji, ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Gorączka
	Rzadko	Dreszcze
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

\* To działanie niepożądane jest ogólnie uznane za działanie związane z całą klasą leków.

U małych dzieci, niemowląt i u dzieci profil bezpieczeństwa produktu Cefepime Hospira był podobny do obserwowanego u dorosłych. W badaniach klinicznych najczęściej występującą reakcją niepożądaną, w jakikolwiek sposób związaną przyczynowo ze stosowaniem cefepimu, była wysypka.

Tak jak w przypadku innych leków z tej grupy, opisywano występowanie encefalopatii (zaburzenia świadomości, w tym dezorientację, omamy, stupor i śpiączkę), drgawek, skurczów mioklonicznych i (lub) niewydolności nerek. Większość spośród tych reakcji występowała u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, którym podawano cefepim w dawkach przekraczających zalecane dawki (patrz punkt 4.4).

Jak w przypadku innych cefalosporyn, notowano przypadki reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząs anafilaktyczny, przemijającą leukopenię, neutropenię, agranulocytozę i trombocytopenię.

W badaniach klinicznych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u pacjentów z początkowymi prawidłowymi wynikami tych badań, były przemijające. Do najczęściej opisywanych nieprawidłowości, występujących z częstością od 1% do 2% (o ile nie podano inaczej), należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,6%), aminotransferazy asparaginianowej (2,5%), fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny, niedokrwistość, eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu aktywowanej trombolplastyny częściowej (2,8%) i dodatni wynik testu Coombs'a bez hemolizy (18,7%). Obserwowano także przemijające zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i (lub) kreatyniny w surowicy oraz przemijającą trombocytopenię (u 0,5% do 1% pacjentów). Notowano również przemijającą leukopenię i neutropenię (<0,5%).

#### 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 181 C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto: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 pacjenci z zaburzeniami czynności nerek otrzymywali produkt w dużych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego. Inne antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny czwartej generacji. Kod ATC: J01DE01

#### Mechanizm działania

Cefepim jest antybiotykiem o szerokim zakresie działania, działającym *in vitro* bakteriobójczo na wiele bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, w tym także na większość szczepów opornych na aminoglikozydy i cefalosporyny trzeciej generacji.

Cefepim wykazuje oporność na hydrolizę przez większość beta-laktamaz. Wykazuje niewielkie powinowactwo do kodowanych chromosomowo beta-laktamaz i szybkie przenikanie do komórki Gram-ujemnych bakterii.

#### Mechanizmy oporności

Oporność cefepimu może wynikać z przedstawionych niżej mechanizmów.

- Hydroliza przez beta-laktamazy. Cefepim wykazuje stabilność wobec większości beta-laktamaz, jednakże, może być hydrolizowany przez określone beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym oraz modyfikowane chromosomalnie enzymy, występujące głównie w szczepach *Escherichia coli* lub *Klebsiella pneumoniae*.
- Zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicylinę (ang. *penicillin-binding proteins*, PBP) do cefepimu. Nabyta oporność *Streptococcus pneumoniae* i innych paciorkowców spowodowana jest powstałymi w wyniku mutacji modyfikacjami w obrębie istniejących białek wiążących penicyliny. Z drugiej strony, powstawanie dodatkowego PBP ze zmniejszonym powinowactwem do cefepimu warunkuje oporność w przypadku gronkowców opornych na metycylinę.
- Nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej.
- Usuwanie substancji czynnych z komórki na zasadzie pompy wypływowej.

U pojedynczej bakterii może występować więcej niż jeden z podanych mechanizmów oporności. W zależności od istniejącego mechanizmu (-ów), bakterie mogą wykazywać oporność krzyżową na różne lub inne beta-laktamazy i (lub) leki przeciwbakteryjne należące do innych grup.

Podczas leczenia może rozwinąć się oporność u następujących gatunków: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (szczególnie *aeruginosa*), *Morganella* and *Serratia*.

#### Krytyczne wartości stężeń (Stężenia graniczne)

Ustalane wartości minimalnych stężeń hamujących (ang. *minimum inhibitory concentration* - MIC) zostały ustalone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) (2013.02.11) dla wrażliwych (S) i opornych (R) drobnoustrojów są następujące:

Mikroorganizmy	Stężenia graniczne MIC [mg/l]	
	Wrażliwe ≤	Oporne >
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	4
<i>Pseudomonas</i> spp	8 <sup>1</sup>	8
<i>Acinetobacter</i> spp.	--	--



<i>Staphylococcus</i> spp.	Przypis <sup>2</sup>	Przypis <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	Przypis <sup>3</sup>	Przypis <sup>3</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 <sup>4</sup>	2
Grupa <i>Streptococcus viridans</i>	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	--	--
<i>Neisseria meningitidis</i>	--	--
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	--	--
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne	--	--
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem drobnoustroju <sup>5</sup>	4	8

<sup>1</sup> Stężenia graniczne mają zastosowanie dla dużych dawek (2 g x 3)

<sup>2</sup> Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę, dla której nie określono stężeń granicznych i nie należy jej stosować w zakażeniach gronkowcami.

<sup>3</sup> Wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących z grup A, B, C i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę.

<sup>4</sup> Wyizolowane szczepy, dla których MIC przekracza stężenie graniczne, charakterystyczne dla drobnoustrojów wrażliwych na lek, są rzadkie lub do tej pory nienotowane. Identyfikację i testy lekowrażliwości 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 MIC przekracza aktualną wartość graniczną oporności, należy je zgłaszać jako odporne.

<sup>5</sup> Farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stężenia graniczne

„--“ Nie zaleca się badania wrażliwości, gdyż leczenie tym produktem leczniczym zakażeń wywołanych tymi gatunkami bakterii jest niecelowe.

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>	
<b>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> i gronkowce koagulazo-ujemne, w tym szczepy wytwarzające beta-laktamazy <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</b>	<i>Acinetobacteria</i> spp <i>Aeromonas</i> spp <i>Citrobacter</i> spp <i>Enterobacteria</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> , w tym szczepy wytwarzające beta-laktamazy <i>Klebsiella</i> spp <i>Moraxella catarrhalis</i> , w tym szczepy wytwarzające beta-laktamazy <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp

	<i>Serratia</i> spp
--	---------------------

<b>Gatunki z wrodzoną opornością</b>	
<b>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</b>	<i>Enterococcus</i> spp <i>Listeria</i> spp
<b>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</b>	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Bakterie beztlenowe</b>	Bakterie beztlenowe, w tym <i>Bacteroides</i> i <i>Clostridium difficile</i>
<b>Inne drobnoustroje</b>	<i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Cefepim, podany domięśniowo, jest przeważnie całkowicie wchłaniany.

### Dystrybucja

Dorośli: W tabeli 1 podano średnie stężenia cefepimu w osoczu u dorosłych mężczyzn po podaniu 500 mg, 1 g i 2 g cefepimu w pojedynczej infuzji *iv.* (po 30 minutach od podania) lub we wstrzyknięciu domięśniowym.

Tabela 1: Średnie stężenia cefepimu w osoczu (µg/ml)

Dawka cefepimu	0,5 godz.	1 godz.	2 godz.	4 godz.	8 godz.	12 godz.
500 mg <i>iv.</i>	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
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
500 mg <i>im.</i>	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g <i>im.</i>	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g <i>im.</i>	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Stężenia cefepimu w określonych tkankach i płynach ustrojowych przedstawiono w tabeli 2.

Wiązanie cefepimu z białkami osocza wynosi <16,4% i nie zależy od stężenia cefepimu w surowicy.

Tabela 2: Średnie stężenia cefepimu w różnych tkankach (µg/g) i płynach ustrojowych (µg/ml)

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka ( <i>iv</i> )	Czas po pobraniu próbki (godz.)	Średnie stężenie
Mocz	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Żółć	2 g	9,4	17,8
Płyn otrzewnowy	2 g	4,4	18,3
Płyn śródmiąższowy	2 g	1,5	81,4
Błona śluzowa oskrzeli	2 g	4,8	24,1
Plwocina	2 g	4,0	7,4
Gruczoł krokowy	2 g	1,0	31,5
Wyrostek robaczkowy	2 g	5,7	5,2
Pęcherzyk żółciowy	2 g	8,9	11,9

### 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.

### Wydalenie

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 ochotników, otrzymujących dawki do 2 g dożylnie co 8 godzin przez okres do 9 dni, nie obserwowano kumulacji leku w organizmie.

Średni klirens całkowity wynosi 120 ml/min.

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

### *Specjalne grupy pacjentów:*

#### *Zaburzenia czynności nerek:*

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o różnym nasileniu jest wydłużony, dlatego zaleca się dostosowanie dawkowania.

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Kinetyka cefepimu nie zmienia się po podaniu pojedynczej dawki 1 g pacjentom z mukowiscydozą i zaburzeniami czynności wątroby. Modyfikacja dawki produktu Cefepime Hospira nie jest zatem konieczna u tych pacjentów.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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 z dorosłymi w młodszym wieku. Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Spśród ponad 6400 dorosłych otrzymujących cefepim w badaniach klinicznych, 35% stanowili pacjenci w wieku 65 lat lub starsi, a 16% w wieku 75 lat lub starsi. W badaniach klinicznych, w których pacjenci w podeszłym wieku otrzymywali dawki zalecane zwykle dla osób dorosłych, stwierdzono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywalne jak w grupie młodszych dorosłych, z wyjątkiem osób z zaburzeniem czynności nerek. Obserwowano niewielkie zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i zmniejszenie klirensu nerkowego w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami w młodszym wieku. Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę cefepimu po podaniu pojedynczej i po wielokrotnym podaniu dawki badano u pacjentów w wieku od 2,1 miesiący do 11,2 lat, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg/kg mc. w infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu domięśniowym, bądź wielokrotnie dawki 50 mg/kg mc. co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin.

Po jednorazowym podaniu dożylnym średni klirens ustrojowy cefepimu wynosił 3,3 ml/min/kg mc., a średnia objętość dystrybucji 0,3 l/kg mc. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny. Z moczem wydalano się w stanie niezmienionym średnio 60,4% dawki, a klirens nerkowy był podstawową drogą eliminacji (2,0 ml/min/kg mc.).

Średnie stężenia cefepimu w osoczu, obserwowane w stanie stacjonarnym uzyskiwanym po wielokrotnym podawaniu dożylnym, były podobne do osiągniętych po pierwszej dawce; po podawaniu wielokrotnym obserwowano znikomą kumulację leku.

Po domięśniowym podawaniu cefepimu, średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte w stanie stacjonarnym wynosiło 68 µg/ml i występowało średnio po 0,75 godziny od podania. Dostępność biologiczna cefepimu po podaniu domięśniowym wynosiła średnio 82%.

Stężenia cefepimu uzyskiwane w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu ze stężeniami w osoczu są następujące:

Tabela 3. Średnie stężenia cefepimu w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci\*

Czas pobrania próbki [godz.]	N	Stężenie w osoczu [µg/ml]	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym [µg/ml]	Stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu
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 miesiący do 12 lat. Pacjenci z podejrzeniem zakażenia ośrodkowego układu nerwowego byli leczeni cefepimem w dawce 50 mg/kg mc., podawanej w 5–20 minutowej infuzji dożylniej, co 8 godzin. Próbkę osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego pobierano od wybranych pacjentów po zakończeniu infuzji, w 2. lub 3. dniu leczenia cefepimem.

#### Inne:

Poprawę kliniczną obserwowano u pacjentów z mukowiscydozą, leczonych cefepimem z powodu ostrych zakażeń płuc. Podanie cefepimu w pojedynczej dawce 1 g nie wpływało na parametry farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki produktu Cefepime Hospira, o ile nie współistnieją zaburzenia czynności nerek.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie przeciwbakteryjne zależne jest od czasu, w którym stężenie produktu w surowicy krwi/moczu przekracza wartość MIC.

### 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.

Nie obserwowano zmniejszenia płodności u szczurów.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-Arginina

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia fizycznych bądź chemicznych niezgodności roztworów produktu Cefepime Hospira **nie wolno mieszać** z następującymi antybiotykami: metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną, tobramycyną ani netylmycyną. Jeśli wskazane jest leczenie skojarzone, produkty te trzeba podawać osobno.

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

### 6.3 Okres ważności

*Nieotwarta fiolka*

2 lata

*Po pierwszym otwarciu*

Produkt zużyć natychmiast po otwarciu fiołki.

*Sporządzony roztwór*

Podanie we wstrzyknięciu domięśniowym

Woda do wstrzykiwań:

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 15°C do 25°C lub przez 7 dni w temperaturze nie większej, niż od 2°C do 8°C.

Roztwór chlorowodoru lidokainy 5 mg/ml (0,5%) albo 10 mg/ml (1%).

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godzin w temperaturze od 15°C do 25°C lub przez 7 dni w temperaturze nie większej niż od 2°C do 8°C.

Podanie we wstrzyknięciu dożylnym

Woda do wstrzykiwań, roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9% ) (z lub bez roztworu glukozy 50 mg/ml (0,5%)), roztwór glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) albo roztwór glukozy do wstrzykiwań 100 mg/ml (10%), mleczanowy roztwór Ringera (z lub bez roztworu glukozy 50 mg/ml (5%)) lub roztwór mlecyanu sodu do wstrzykiwań 18,7 mg/ml (M/6).

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 15°C do 25°C lub przez 7 dni w temperaturze nie większej, niż od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za okres i warunki przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik; nie powinny one prawidłowo przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C, jeśli odtworzenie zostało wykonane w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po odtworzeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem.

Wielkość opakowań: 1, 5 lub 10 fiołek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Po odtworzeniu roztwór jest barwy jasnożółtej do bursztynowej.

### *Podanie dożylnie*

W celu bezpośredniego podania we wstrzyknięciu dożylnym produkt Cefepime Hospira należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań, roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań 100 mg/ml (10%) lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), mleczanowego roztworu Ringera do wstrzykiwań, mleczanowego roztworu Ringera do wstrzykiwań z roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) lub roztworu mleczanu sodu do wstrzykiwań 18,7 mg/ml (M/6). Sporządzony roztwór podaje się powoli przez 3 do 5 minut albo bezpośrednio do żyły, albo poprzez zestaw do infuzji w czasie, gdy pacjent otrzymuje w infuzji dożylnej zgodny roztwór.

W celu podania infuzji dożylnej, proszek rozpuszcza się w taki sposób, jak opisano dla bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego. Odpowiednią ilość sporządzonego roztworu dodaje się do pojemnika infuzyjnego, zawierającego zgodny roztwór do infuzji dożylnej. Czas trwania infuzji dożylnej powinien wynosić około 30 minut.

### *Podanie domięśniowe*

Roztwór do podania domięśniowego sporządzić rozpuszczając 1 g produktu Cefepime Hospira w 3 ml wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorowodoru lidokainy 5 mg/ml (5%) lub roztworu chlorowodoru lidokainy 10 mg/ml (10%).

Produkt Cefepime Hospira jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji: jałową wodą do wstrzykiwań, roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (z lub bez roztworu glukozy (5%)), roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) lub 10 mg/ml (10%), mleczanowym roztworem Ringera (z lub bez roztworu glukozy 50 mg/ml (5%)), roztworem mleczanu sodu do wstrzykiwań 18,7 mg/ml (M/6).

Tabela przedstawia zalecenia dotyczące odtworzenia roztworu:

Moc	Dodany rozpuszczalnik [ml]	Przybliżone stężenie [mg/ml]
1 g dożylnie	10	90
2 g dożylnie	10	160
1 g domięśniowo	3	230

Cefepim Hospira można podawać równocześnie z innymi antybiotykami lub innymi lekami, o ile nie stosuje się ich w tej samej strzykawce, butelce infuzyjnej lub w tym samym miejscu wstrzyknięcia. Roztwory produktu Cefepim Hospira wykazują zgodność z amikacyną, ampicyliną, klindamycyną, heparyną, chlorkiem potasu, teofiliną.

Roztwory cefepimu, jak innych cefalosporyn, mogą nabrać żółtego zabarwienia. Nie ma to jednak ujemnego wpływu na działanie produktu leczniczego. Można stosować wyłącznie przejrzyste roztwory, bez widocznych cząstek.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Hospira UK Limited  
Queensway, Royal Leamington Spa  
Warwickshire, CV31 3RW  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Cefepime Hospira, 1 g                      Pozwolenie nr: 22007

Cefepime Hospira, 2 g                      Pozwolenie nr: 22008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.07.2015