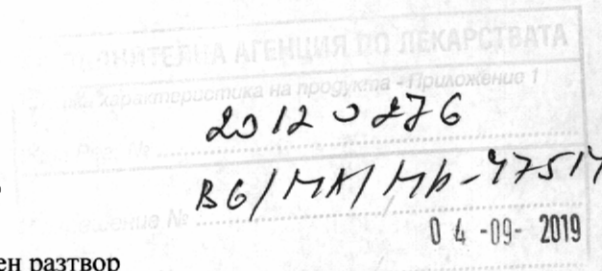


ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бактерипим 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Bacteripime 1 g powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 g цефепим (като цефепимов дихидрохлорид монохидрат).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

Цефепим е показан за лечение при инфекции, изброени по-долу, причинени от чувствителни бактерии:

- Инфекции на долните дихателни пътища, включително пневмония и бронхит;
- Инфекции на пикочните пътища, както усложнени, включващи пиелонефрит, така и неусложнени;
- Инфекции на кожата и кожните структури;
- Интраабдоминални инфекции включително перитонити и инфекции на жлъчния тракт;
- Гинекологични инфекции;
- Терапия при пациенти с бактериемия, която е свързана или се предполага, че е свързана с някоя от инфекциите, изброени по-горе;
- Емпирична терапия при фебрилна неутропения.

При пациенти с висок риск от тежки инфекции (например с анамнеза за наскоро прекарана трансплантация на костен мозък и с придружаваща хипотония, с онкохематологично заболяване или с тежка или продължителна неутропения) антимикробната монотерапия може да бъде неподходяща. Няма достатъчно данни за установяване ефективността на монотерапията с цефепим при такива пациенти (вж. точка 5.1.).

Цефепим е показан също за профилактика в хирургичната практика при пациенти, подложени на коремни операции (вж. точка 5.1.)

Педиатрична популация

Цефепим е показан при инфекции, изброени по-долу, причинени от чувствителни бактерии:

- Пневмония;
- Инфекции на пикочните пътища, както усложнени, включващи пиелонефрит, така и неусложнени инфекции;
- Инфекции на кожата и кожните структури;
- Лечение на пациенти с бактериемия, която е свързана или се предполага, че е свързана с някоя от инфекциите, изброени по-горе;
- Емпирична терапия при пациенти с фебрилна неутропения

При пациенти с висок риск от тежки инфекции (например с анамнеза за наскоро прекарана трансплантация на костен мозък и с придружаваща хипотония, с основно хематологично злокачествено заболяване или с тежка или продължителна неутропения) антимикробната



монотерапия може да бъде неподходяща. Няма достатъчно данни за установяване ефективността на монотерапията с цефепим при такива пациенти. (вж. точка 5.1.)

- Бактериален менингит.

Вземане на материал, изолиране на култури и изследвания за чувствителност трябва да се проведат, когато е необходимо да се определи чувствителността на причинителя/ите към цефепим. Емпирична терапия с цефепим може да се започне, преди да са известни резултатите от изследванията, но след като станат известни, лечението трябва да се коригира според тях. Поради своя широк спектър на действие и бактерицидна активност срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, цефепим може да се използва като монотерапия, преди да се идентифицира причинителят. При пациенти, които са рискови за смесени аеробно-анаеробни инфекции, особено ако има бактерии, нечувствителни към цефепимов дихидрохлорид монохидрат (вж. точка 5.1), се препоръчва едновременно начално лечение с антианаеробно средство, преди да е известен точният/те причинител/и. След като резултатите от изследването станат известни, се преценява необходимостта от комбинирана терапия на цефепим с други антиинфекциозни средства според чувствителността на изолираните причинители.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Бактерипим е предназначен за интравенозно или интрамускулно приложение. Дозировката и начинът на приложение варират според тежестта на инфекцията, бъбречната функция на пациентите и тяхното общо състояние.

Бактерипим се разтваря, като се използва разтворител в обеми, посочени в таблица 1. Разтворителите са посочени в таблицата.

Таблица 1. Приготвяне на разтвори Бактерипим

Еднодозови флакони за интравенозно/интрамускулно приложение	Обем на прибавения разтворител (ml)	Приблизителен обем във флакона (ml)	Приблизителни концентрации на цефепим (mg/ml)
Интравенозно приложение 1 g	10,0	11,4	90
Интрамускулно приложение 1g	3,0	4,4	230

Интравенозно приложение: Интравенозното приложение е за предпочитане при пациенти с тежки или животозастрашаващи инфекции, особено ако съществува опасност от шок. При директно интравенозно приложение, пригответе Бактерипим със стерилна вода за инжекции, 5% глюкоза или 0,9% натриев хлорид, като използвате обеми за разтваряне, показани в таблица 1. Инжектирайте готовия разтвор директно във вената за период от три до пет минути или инжектирайте в инфузионната система, за да получи пациентът съвместим интравенозен разтвор (вж. точка 6.2).

За **интравенозна инфузия** флакон от 1 g Бактерипим трябва да се разтвори, както е посочено по-горе за директно интравенозно приложение, след това да се прибави към съответното количество от получения разтвор към интравенозен контейнер с един от съвместимите венозни инфузионни разтвори, посочени в точка 6.2. Полученият разтвор трябва да се приложи за около 30 минути.

Интрамускулно приложение: Бактерипим трябва да се приготви с един от следните разтворители, като се използват обеми, дадени в таблица 1: стерилна вода за инжекции, 0,9%, натриев хлорид за инжекции, 5% глюкоза за инжекции или бактериостатична вода за инжекции с парабени или бензилов алкохол, след това да се приложи дълбоко мускулно в големи мускулни групи (като горния външен квадрант на глутеусите).



При фармакокинетичните изследвания дози до 1 g (обеми < 3,1 ml) се прилагат като инжекции в едно място на инжектиране; максималната мускулна доза (2 g/6,2 ml) се прилага на две инжекционни места.

Въпреки че Бактерипим може да се приготви с 0,5% или 1% лидокаин хидрохлорид, обикновено не се изисква такова приложение, тъй като при интрамускулно приложение Бактерипим причинява лека болка или е безболезнен.

Дозировка

Възрастни и деца > 40 kg

Препоръчаните дози при възрастни и деца с телесно тегло > 40 kg (над 12 години) с нормална бъбречна функция са представени в таблица 2.

Таблица 2. Препоръчвани дозови схеми при възрастни и деца с тегло > 40 kg (над 12 години) с нормална бъбречна функция *

ТЕЖЕСТ НА ИНФЕКЦИЯТА	ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ	ДОЗОВ ИНТЕРВАЛ
Лека до умерена по тежест инфекция на пикочните пътища	500 mg – 1 g (i.v., i.m.)	На 12 часа
Леки до умерени по тежест други инфекции	1 g (i.v., i.m.)	На 12 часа
Тежки инфекции	2 g (i.v.)	На 12 часа
Много тежки или животозастрашаващи инфекции	2 g (i.v.)	На 8 часа

* Обикновено продължителността на терапията е 7–10 дни; по-тежките инфекции изискват по-продължителна терапия. За емпирично лечение на фебрилна неутропения обикновено продължителността на терапията трябва да бъде не по-малко от 7 дни или до преодоляване на неутропенията.

Профилактика и хирургична практика (при възрастни)

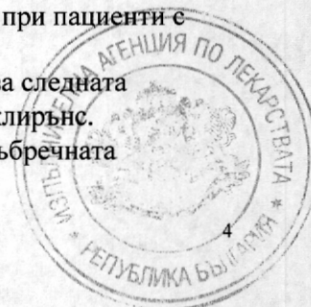
Препоръчаните дозировки за предотвратяване на бактериални инфекции по време на хирургична намеса и след това са, както следва:

- Единична интравенозна доза от 2 g Бактерипим (30-минутна инфузия), която започва 60 минути преди първоначалния разрез. Единична доза от 500 mg метронидазол интравенозно трябва да се приготви и в съответствие с особеностите на лекарствения продукт. Тъй като Бактерипим и метронидазол са несъвместими, двата лекарствени продукта не трябва да се смесват в един съд (вж. точка 6.2); препоръчва се да се измие инфузионната система със съвместима течност преди прилагане на метронидазол.
- Ако хирургичната процедура трае повече от 12 часа, трябва да се приложи при необходимост втора доза Бактерипим, последвана от метронидазол 12 часа след първата профилактична доза.

Пациенти с увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция дозата на цефепим трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавното елиминиране през бъбреците. Препоръчаната начална доза цефепим при пациенти с лека до умерена по тежест бъбречна дисфункция трябва да бъде както при нормална бъбречна функция. Препоръчаната поддържаща доза на цефепим при пациенти с бъбречно увреждане е представена в таблица 2.

Когато разполагаме само с данни за серумния креатинин, може да се използва следната формула (уравнение на Cockcroft и Gault) за изчисляване на креатининовия клирънс. Серумният креатинин трябва да представлява стационарното състояние на бъбречната функция.



Мъже:

$$\text{Креатининов клирънс}_{(\text{ml/min/1,73m}^2)} = \frac{\text{тегло}(\text{kg}) \times (140 - \text{възрастта})}{72 \times \text{серумен креатинин} (\text{mg/dl})}$$

Жени: 0,85 x стойността, изчислена за мъжете по горната формула.

Таблица 3

Креатининов клирънс ml/min	ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ПОДДЪРЖАЩА ДОЗА (нормална доза, без корекции)			
> 50	2 g на 8 часа	2 g на 12 часа	1 g на 12 часа	500 mg на 12 ч.
30–50	2 g на 12 часа	2 g на 24 часа	1 g на 24 часа	500 mg на 24 ч.
11–29	2 g на 24 часа	1 g на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа
≤ 10	1 g на 24 часа	500 mg на 24 часа	250 mg на 24 часа	250 mg на 24 часа
Хемодиализа*	500 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа	500 mg на 24 часа

* Фармакокинетичният модел показва, че тези пациенти трябва да получават малка доза. Пациенти на хемодиализа, докато получават цефепим, трябва да получават следната доза: натоварваща доза от 1 g за първия ден, след което 500 mg на ден за всички инфекции с изключение на фебрилна неутропения, където дозата е 1 g на ден. В дните за хемодиализа цефепим трябва да се прилага непосредствено след диализната сесия. При възможност цефепим трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Пациенти на диализа

При пациенти, подложени на хемодиализа, около 68% от общото количество цефепим, намиращо се в организма в началото на диализата, се отстранява за тричасов период на диализа. Доза, еквивалентна на началната доза, трябва да се приложи при завършването на всяка диализна сесия. При пациенти, подложени на продължителна амбулаторна перитонеална диализа, цефепим може да се приложи в същата доза, препоръчвана при пациенти с нормална бъбречна функция, т.е. 500 mg, 1 g или 2 g в зависимост от тежестта на инфекцията, но интервалът между дозите трябва да бъде 48 часа.

Педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция

Тъй като екскрецията с урината е основният път за елиминиране на цефепим при педиатрични пациенти (виж точка 5.2), трябва да се има предвид корекция на дозата на Бактерипим при тази популация. Както е посочено в таблица 3, трябва да се приложи същото увеличаване на интервала между дозите и/или редукция на дозата. Когато има само стойности на серумен креатинин, креатининовият клирънс може да се изчисли по един от следните методи:

$$\text{Креатининов клирънс}_{(\text{ml/min/1,73 m}^2)} = \frac{0,55 \times \text{височината} (\text{cm})}{\text{серумен креатинин} (\text{mg/dL})}$$

или

$$\text{Креатининов клирънс}_{(\text{ml/min/1,73 m}^2)} = \frac{0,52 \times \text{височината} (\text{cm})}{\text{серумен креатинин} (\text{mg/dL})} - 3,6$$

Пациенти с увредена чернодробна функция



Не е необходима корекция на дозата, освен ако има съпътстващо бъбречно увреждане.

Педиатрични пациенти с нормална бъбречна функция

Препоръчвани дозировки:

Пневмония, тикочни инфекции, инфекции на кожата и подкожните структури:

Пациенти над 2 месеца с тегло ≤ 40 kg: 50 mg/kg на 12 часа за 10 дни. За тежки инфекции се прилага през 8-часов дозов интервал.

Септицемия, бактериален менингит и емпирично лечение на фебрилната неутропения:

Пациенти над 2 месеца с тегло ≤ 40 kg: 50 mg/kg на 8 часа за 7–10 дни.

Опитът от лечение с цефепим при педиатрични пациенти под 2 месеца е ограничен.

Данните, получени след използване на доза от 50 mg/kg и моделиране на фармакокинетичните параметри, получени от пациенти над два месеца, показват, че дозировка от 30 mg/kg на 12 часа или на 8 часа може да се приложи при пациенти на възраст от 1 до 2 месеца. Дозите от 50 mg/kg за пациенти над 2 месеца и 30 mg/kg за пациенти между 1 и 2 месеца са сравними с доза от 2 g при възрастни. Приложението на Бактерипим при тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава.

При педиатрични пациенти с телесно тегло над 40 kg се прилага доза, препоръчвана за възрастни (виж таблица 2). Дозировката при педиатрични пациенти не трябва да надвишава максималната препоръчвана доза за възрастни (2 g на 8 часа).

Опитът с мускулно приложение на лекарството при педиатрични пациенти е ограничен.

Пациенти в старческа възраст

Тъй като при пациентите в старческа възраст е по-вероятно наличие на намалена бъбречна функция, дозата трябва да се определя внимателно и бъбречната функция да се следи.

Препоръчва се корекция на дозата, ако има бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Цефепим е противопоказан при пациенти с предходни данни за свръхчувствителност към цефепим, някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1, цефалоспорици или други бета-лактамени антибиотици (напр. пеницилин, монобактами и карбапенеми).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамени антибактериални средства, докладвани са тежки или в някои случаи фатални реакции на свръхчувствителност.

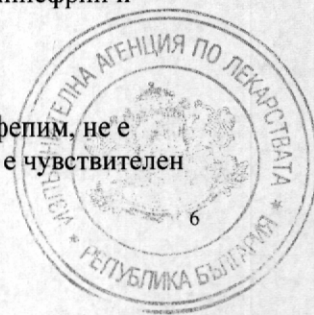
Преди да бъде назначена терапия с цефепим, трябва да се извърши внимателна оценка, за да се определи дали пациентът е имал предходна реакция на свръхчувствителност към цефепим, бета-лактами или други лекарствени продукти.

Цефепим трябва да се прилага внимателно при пациенти с предходен случай на астма или алергична диатеза. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван по време на първото приложение. Лечението трябва да се преустанови незабавно в случай на настъпване на алергична реакция.

При тежки реакции на свръхчувствителност може да се наложи прилагане на епинефрин и друго поддържащо лечение.

Антибактериална активност на цефепим

Поради относително ограничения спектър на антибактериална активност на цефепим, не е подходящо да бъдат лекувани инфекции, освен ако патогенът е вече известен и е чувствителен



към цефепим или има подозрение, че най-вероятните патогени са чувствителни към цефепим (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) или други състояния, които могат да компрометират бъбречната функция, дозиранката на цефепим трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавното му елиминиране. При пациенти с бъбречна недостатъчност или други състояния, които могат да компрометират бъбречната функция, използването на обичайните дози могат да доведат до високи и удължени серумни концентрации на антибиотика, поради което поддържащите дозировки на цефепим при тези пациенти трябва да са намалени. Последващите дозировки трябва да се определят в зависимост от степента на бъбречното увреждане, тежестта на инфекцията и чувствителността на микроорганизмите (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки нежелани лекарствени реакции, включително обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включващо объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, гърчове (включително status epilepticus без гърчове) и/или бъбречна недостатъчност са наблюдавани в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Повечето случаи са при пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози цефепим, надвишаващи препоръчаните. Най-общо, симптомите на невротоксичност изчезват след преустановяване прилагането на цефепим и/или след хемодиализа. В някои случаи обаче изходът е бил фатален.

Влияние върху серологични изследвания

Описан е положителен тест на Coombs, без хемолиза при пациенти, лекувани с цефепим два пъти дневно.

Цефалоспорините могат да покажат фалшиво положителна реакция за глюкоза в урината посредством методи, използващи редукция на мед (разтвор на Бенедикт или Фелинг или Chilnest таблетки), но не с ензимни тестове (глюкозооксидаза) за глюкозурия. Поради това се препоръчва използването на тестове за глюкоза, базирани на ензимни реакции с глюкозооксидаза.

Специални предупреждения и предпазни мерки за тази група лекарства

Диария, свързана с Clostridium difficile

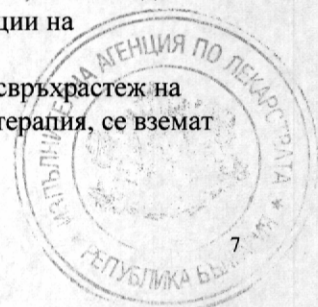
За диария, свързана с Clostridium difficile (CDAD), се съобщава при употребата на почти всички антибиотици, включително цефепим, като случаите варират от лека диария до колит с фатален изход. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които получат диария вследствие употребата на антибиотик. Необходимо е внимателно снемане на анамнезата, тъй като CDAD настъпва два месеца след прилагане на антибиотици. При подозрение или потвърждение на CDAD, може да се наложи преустановяване на антибиотик, който не е насочен срещу C. difficile.

Бъбречната функция трябва да се мониторира внимателно, ако лекарства с нефротоксичен потенциал като аминогликозиди и мощни диуретици се прилагат заедно с цефепим.

Специални за продукта предупреждения и предпазни мерки

Антибиотиците трябва да се прилагат с внимание при пациенти, показали някаква форма на алергия, особено към лекарства. Ако настъпи алергична реакция към цефепим, е необходимо прекъсване на лечението и приложение на съответната терапия. Тежки реакции на свръхчувствителност изискват адреналин и поддържаща терапия.

Както и при други антибиотици, употребата на цефепим може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Ако настъпи суперинфекция по време на терапия, се вземат необходимите мерки.



Употребата на това лекарство по време на бременност трябва да става само при ясни индикации.

Необходимо е повишено внимание, когато цефепим се прилага по време на кърмене (вж. точка 4.6).

Бъбречната функция трябва да се мониторира внимателно, ако лекарства с нефротоксичен потенциал като аминогликозиди и мощни диуретици се прилагат заедно с цефепим.

Пациенти в старческа възраст

От повече от 6400 възрастни пациенти, лекувани с цефепим в клинични проучвания, 35% са били на възраст 65 години или повече и 16% са били на 75 години или повече.

В клинични проучвания, в които пациенти в старческа възраст са получавали обичайната препоръчвана доза за възрастни, клиничната ефикасност и безопасност са били сравними с тези при пациенти не в старческа възраст, освен в случаите когато пациентите са били с бъбречна недостатъчност.

Известно е, че цефепим се екскретира главно през бъбреците и рискът от токсична реакция към това лекарство може да е по-висок при пациенти с увредена бъбречна функция. Тъй като бъбречната функция се уврежда по-често в старческа възраст, е необходимо особено внимание при определяне на дозировката и проследяване на бъбречната функция (вж. точки 4.8 и 5.1). При пациенти в старческа възраст с бъбречно увреждане, които са получавали обичайните дози цефепим, са били наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции, включително обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонуси, гърчове (включително status epilepticus без гърчове) и/или бъбречно увреждане (вж. точка 4.5)

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможно е да се получи фалшиво положителен тест на Coombs (вж. точка 4.8).

Едновременната употреба на бактериостатични антибиотици може да повлияе действието на бета-лактамните антибиотици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Изследванията за репродуктивност, проведени при мишки, плъхове и зайци, не са показали данни за увреждане на фетуса, но няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Тъй като от изследванията на репродуктивността при животни не винаги може да се съди за реакцията при хора, това лекарство може да се използва при бременност само ако има ясни индикации за употреба.

Цефепим се екскретира в много малки количества в човешката кърма. Изисква се повишено внимание, когато Бактерипим се прилага при жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Бактерипим върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, възможни нежелани реакции като промено съзнание, замаяност, обърканост или халюцинации могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблицата по-долу са описани всички нежелани лекарствени реакции, включени в CCDS. Списъкът е представен чрез системо-органи класове, предпочитани MedDRA термини, и честота, както следва:



Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $1/1000$), много редки ($<1/10\ 000$) и с неизвестна честота (не може да се определи от началните данни).

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клинични проучвания или през постмаркетинговия период

Системо-органни класове	Честота	Термин по MedDRA
<i>Инфекции и инфестации</i>	Нечести	Кандидиаза на устната кухина, вагинална инфекция
	Редки	Кандидиаза
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Чести	Анемия, еозинофилия
	Нечести	Тромбоцитопения, левкопения, неутропения
	С неизвестна честота	Апластична анемия ^a , хемолитична анемия ^a , агранулоцитоза
<i>Нарушения на имунната система</i>	Редки	Анафилактична реакция, ангиоедем
	С неизвестна честота	Анафилактичен шок
<i>Психични нарушения</i>	С неизвестна честота	Състояние на обърканост, халюцинации
<i>Нарушения на нервната система</i>	Нечести	Главоболие
	Редки	Конвулсии, парестезия, променен вкус, световъртеж
	С неизвестна честота	Кома, ступор, енцефалопатия, нарушения на съня, миоклонус
<i>Съдови нарушения</i>	Чести	Флебит на мястото на инфузията
	Редки	Вазодилатация
	Неизвестни	Хеморагия ^a
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Редки	Диспнея
<i>Гастроинтестинални нарушения</i>	Чести	Диария
	Нечести	Псевдомембранозен колит, колит, гадене, повръщане
	Редки	Коремна болка, констипация
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Обрив
	Нечести	Еритема, уртикария, пруритус
	Неизвестно	



		Токсична епидермална некролиза ^a , синдром на Stevens-Johnson ^a , еритема мутиформе ^a
Бъбречни и уринарни смущения	С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия ^a
Нарушения на половата система и гърдите	Редки	Генитален сърбеж
Нарушения в метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Фалшиво положителна реакция за глюкоза в урината
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инфузия, болка на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране
	Нечести	Пирексия, възпаление на мястото на инфузия
	Редки	Втрисане
Изследвания	Много чести	Положителен тест на Coombs
	Чести	Повишена алкална фосфатаза, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен кръвен билирубин, удължено парциално тромбoplastиново време, удължено протромбиново време
	Нечести	Повишаване на уреята в кръвта, повишаване на серумния креатинин
	С неизвестна честота	Фалшиво положителна реакция за наличие на глюкоза в урината ^a

^a Нежелани реакции, които могат да са свързани с други съединения от същия клас лекарства.

Профилът на безопасност на Бактерипим при бебета и деца е подобен на този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, на Изпълнителна агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София, България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предоизиране

В случаи на предоизиране, особено при пациенти с компрометирани бъбречни функции, хемодиализата ще помогне за отстраняване на цефепим от организма; перитонеалната диализа няма стойност. Инцидентно предоизиране може да настъпи, ако големи дози се дават на пациенти с увредена бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.3).



Симптомите на предозиране са: енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, и гърчове (виж точка 4.8).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цефалоспорины от IV поколение, АТС код: J01DE01.

Микробиология

Цефепим е бактериално средство, което действа като потиска синтеза на бактериалната клетъчна стена.

Има широк спектър на действие срещу голям брой грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, включително много щамове, резистентни на аминогликозиди или цефалоспорины от трето поколение.

Цефепим е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази и има бърза пенетрация в клетките на грам-отрицателните бактерии.

В проучвания с *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae* цефепим се свързва с най-силен афинитет с пеницилин-свързващия протеин (РВР)3, следван от РВР 2, след това РВР 1a и 1b. Свързването с РВР 2 става със значително по-голям афинитет, отколкото при други парентерални цефалоспорины. Това може да засили неговата антибактериална активност. Умереният афинитет на цефепим към РВР 1a и 1b вероятно също допринася за цялостната му бактерицидна активност.

Бактерицидното действие на цефепим е доказано с помощта на анализ и чрез определяне на минималните бактерицидни концентрации (МБС) за голям брой различни бактерии.

Съотношението МБС/МІС за цефепим е ≤ 2 за повече от 80% от изолатите на всички грам-положителни и грам-отрицателни изследвани видове. Синергията с аминогликозиди е демонстрирана *in vitro*, основно с изолати на *Pseudomonas aeruginosa*.

Известните механизми за възникване на резистентност към цефепим са:

- Инактивиране на бета-лактамазите. Цефепим може да бъде хидролизиран от някои бета-лактамази, намиращи се в щамове на *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*.
- Понижен афинитет към РВР към цефепим: придобитата резистентност на пневмококите и някои други видове стрептококи, дължаща се на промяна на РВР вследствие на генна мутация. Образува се РВР с по-нисък афинитет към цефепим, което е причина за резистентността на MRSA.
- При някои грам-отрицателни микроорганизми се наблюдава по-слаба пенетрация през клетъчна стена, което води до неефективно инхибиране на РВР.

Цефепим е активен срещу повечето от следните организми:

Грам-положителни аероби:

Staphylococcus aureus (вкл. бета-лактамаза продуциращи щамове);

Staphylococcus epidermidis (вкл. бета-лактамаза продуциращи щамове);

Staphylococcus hominis;

Staphylococcus saprophyticus;

Streptococcus pyogenes (Стрептококи група А);

Streptococcus agalactiae (Група В streptococci);

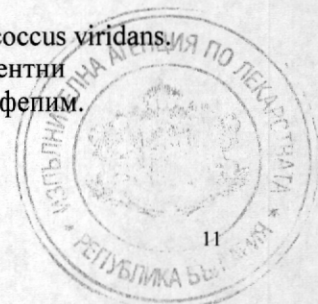
Streptococcus pneumoniae (вкл. с интермедиерна резистентност към пеницилин щамове с МІС спрямо пеницилин от 0.1 до 1 mcg/ml).

Други β -хемолитични стрептококи (Групи С, G, F), *S. bovis* (Група D), *Streptococcus viridans*.

Забележка: Повечето щамове ентерококи като *E. faecalis* и метицилин-резистентни стафилококи са резистентни и на повечето цефалоспорины, включително и цефепим.

Грам-отрицателни аероби:

Pseudomonas sp., вкл. *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*



Escherichia coli
Klebsiella sp., вкл. *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*
Enterobacter sp., вкл. *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*
Proteus sp., вкл. *P. mirabilis*, *P. vulgaris*
Acetobacter calcoaceticus (подвид *antratus*, Iwoff)
Aeromonas hydrophila
Capnocytophaga sp.
Citobacter sp., вкл. *C. diversus*, *C. freundii*
Campylobacter jejuni
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae (вкл. бета-лактамаза продуциращи щамове)
Haemophilus parainfluenzae
Hafnia alvei
Legionella sp.
Morganella morganii
Moraxella catarrhalis (*Branchamella catarrhalis*) вкл. бета-лактамаза-продуциращи щамове
Neisseria meningitidis
Pantoea agglomerans (известна преди като *Enterobacter agglomerans*)
Providencia sp., вкл. *P. rettgeri*, *P. stuartii*
Salmonella sp.
Serratia, вкл. *S. marcescens*, *S. liquefaciens*
Shigella sp.
Yersinia enterocolitica

Забележка: Цефепим не е активен срещу повечето щамове на *Stenotrophomonas maltophilia* (известни преди като *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*).

Анаероби:

Bacteroides sp.
Clostridium perfringens
Fusobacterium sp.
Mobiluncus sp.
Peptostreptococcus sp.
Prevotella melaninogenica (известна като *Bacteroides melaninogenicus*)
Vellonella sp.

Забележка: Цефепим не е активен срещу *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.
 Придобитата резистентност спрямо избрани видове може да варира по географски регион и време. Информация за локалната резистентност може да се предостави от бактериологичната лаборатория и да се вземе под внимание при избора на емпирична терапия.

Тест за чувствителност:

Дифузионен тест

Лабораторни доклади със стандартизиран единичен диск за чувствителност, съдържащ 30 mcg цефепим в дихидрохлорид монохидрат в съответствие с Националния комитет по клинични лабораторни стандарти (NCCLS) трябва да интерпретира резултатите съобразно следните критерии:

Микроорганизми	MIC (mcg/ml)		
	Чувствителни (S)	Интермедиерни (I)	Резистентни (R)
Всички микроорганизми, освен <i>H. influenzae</i> * <i>S. pneumoniae</i> *	≥ 18	15–17	≤ 14



Haemophilus spp. *	≥ 26	*	*
--------------------	------	---	---

* Забележка: Изолати от тези щамове трябва да се тестват за чувствителност, като се използват специализирани методи за изследване на чувствителност: изолати от Haemophilus spp. със зони < 26 mm трябва да се считат за съмнителни и трябва да се подложат на по-нататъшни изследвания. Изолати на S. pneumoniae трябва да се изследват срещу дискове от 1 µg оксалицин; изолати с оксалицинови зони ≥ 20 mm се считат за чувствителни към цефепим.

Резултат „чувствителни“ показва, че патогенът се инхибира от достигани концентрации на лекарството в кръвта. Резултат „Интермедиерни“ показва, че микроорганизмът е чувствителен, когато се прилагат високи дози или когато приложението се ограничава до тъканите и течностите на организма (например интерстициалната течност и урина), в които се достигат високи нива на антибиотика. Резултатът „Резистентни“ показва, че достиганите концентрации на антибиотика е малко вероятно да са инхибиторни и трябва да се избере друга терапия. Организмите трябва да се изследват с дискове цефепим поради това че е показал активност in vitro срещу тези щамове, които са резистентни на други бета-лактамни дискове. Дисковете цефепим не трябва да се използват за изследване на чувствителност към други цефалоспорици. Стандартизирани процедури за качествен контрол изискват използването на контролни микроорганизми.

Дилуционни методи

При използване на стандартизирани дилуционни методи или еквивалентни (например Е-тест) стойностите на MIC, които се получават, трябва да се интерпретират при използване на следните критерии:

Микроорганизъм	MIC (mcg/ml)		
	Чувствителен (S)	Интермедиерен (I)	Резистентен (R)
Други Микроорганизми, освен Haemophilus spp. S.pneumoniae*	≤ 8	16	> 32
Haemophilus spp.	≤ 2	*	*
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5	1*	≥ 2

* Забележка: Изолати на тези щамове се изследват за чувствителност при използване на специални методи на изследване. Щамове на Haemophilus spp. с MIC по-големи от 2 mcg /ml трябва да се считат за съмнителни и трябва да се подложат на следващи изследвания. Ако S. pneumoniae не се изолира от пациенти с менингит, пневмококи с интермедиерни на цефепим MIC могат да се повлияят от терапия с цефепим. Както и с дифузионния метод, дилуционният изисква използването на контролни лабораторни микроорганизми.

Данни от клинични изпитвания

Пациенти с фебрилна неутропения

Безопасността и ефикасността на емпиричната монотерапия с цефепим при пациенти с фебрилна неутропения са изследвани в две мултицентрови, рандомизирани проучвания, които сравняват монотерапия с цефепим (при доза 2 g i.v. на 8 часа). В таблица 5 са дадени характеристики на пациентите.

Таблица 5: Демографски данни за пациентите (само първи епизод)

Общо	Цефепим	Цефтазидим
	164	153



Средна възраст	56,0 (от 18-82)	55,0 (16-84)
Мъже	86 (52%)	85 (56%)
Жени	78 (48%)	68 (44%)
Левкемия	65 (40%)	52 (34%)
Други хематологични злокачествени заболявания	43 (26%)	36 (24%)
Солиден тумор	54 (33%)	56 (37%)
Средно ANC надир (клетки/ μ L)	20,0 (от 0-500)	20,0 (0-500)
Средна продължителност на неутропения (дни)	6,0 (от 0-39)	6,0 (0-32)
Венозен катетър	97 (59%)	86 (56%)
Профилактично приложение на антибиотици	62 (38%)	64 (42%)
Присаден костен мозък	9 (5%)	7 (5%)
SBP <90 mm Hg в началото	7 (4%)	2 (1%)

ANC=абсолютен брой на неутрофили; SBP=артериално кръвно налягане

В таблица 6 са дадени клинични отговори. Във всички случаи цефепим е терапевтично еквивалентен на цефтазидим.

Таблица 6: Клиничен отговор при емпирична терапия на пациенти с фебрилна неутропения

Резултати	% клиничен отговор	
	Цефепим (n=164)	Цефтазидим (n=153)
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, без нови фебрилни епизоди или инфекция, допуснати са перорални антибиотици за довършване на лечението	51	55
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, без нови фебрилни епизоди или инфекция, без перорални антибиотици след лечението	34	39
Всякаква промяна в лечението се допуска с животоспасяваща цел	93	97
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, допуснати са перорални антибиотици за довършване на лечението	62	67
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, без перорални антибиотици след лечението	46	51

Няма достатъчно данни в подкрепа на ефикасността на монотерапията с цефепим при пациенти с висок риск от сериозна инфекция (включително пациенти с анамнеза за наскоро извършена трансплантация на костен мозък и с хипотония, със злокачествено хематологично заболяване или с тежка или продължителна неутропения). Няма данни за пациенти със септичен шок.

Профилактика в хирургичната практика:

Това показание се базира на рандомизирано, отворено, мултицентрово клинично изпитване при пациенти ≥ 19 години (средна възраст 66 години), подложени на колоректална операция, при което интравенозното (i.v.) приложение на единична доза от 2 g Бактерипим последвано от единична i.v. доза от 500 mg метронидазол (N=307), е сравнено с единична 2 g доза цефтриаксон, последвана от метронидазол (N=308). Приложението варира от 0 до 3 часа преди

първоначалния разрез. Клиничният отговор (отсъствие на инфекции на мястото на операцията и на интраабдоминални инфекции през 6-те седмици след хирургична намеса) е 75% във всяка група пациенти (вж.точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Средните плазмени концентрации на цефепим, наблюдавани при възрастни мъже на различни интервали от време след еднократно приложение на 30-минутна венозна инфузия или мускулна инжекция на 500 mg, 1 g и 2g, са представени в таблица 7.

Таблица : Средни плазмени концентрации на цефепим (µcg/ml) при здрави възрастни мъже

Цефепим	0,5 час	1 час	2 часа	4 часа	8 часа	12 часа
500 mg, i.v.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg i.m.	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Средният елиминационен полуживот на цефепим е около 2 часа и не варира по отношение на дозата в диапазона от 250 mg до 2 g.

Абсорбция

След мускулно приложение цефепим се абсорбира напълно.

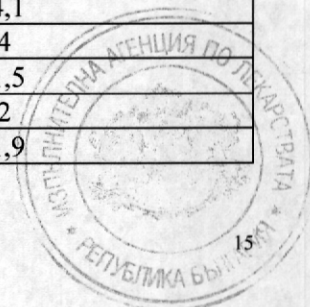
Разпределение

Концентрациите на цефепим в специфичните тъкани и течности на организма са представени в таблица 8.

Свързването на цефепим с плазмените протеини е средно 16,4% и е независимо от концентрациите в серума.

Таблица 8 Средни концентрации на цефепим в различни течности на организма (mcg/ml) и тъкани (mcg/g) при здрави възрастни мъже

Тъкани или течности	Дози (i.v.)	Средно време на вземане на пробата след дозирането (ч)	Средни концентрации
Урина	500 mg 1g 2g	0-4 0-4 0-4	292 926 3120
Жлъчка	2g	9,4	17,8
Перитонеална течност	2g	4,4	18,3
Интерстициална течност	2g	1,5	81,4
Бронхиална лигавица	2g	4,8	24,1
Храчка	2g	4,0	7,4
Простата	2g	1,0	31,5
Апендикс	2g	5,7	5,2
Жлъчен мехур	2g	8,9	11,9



Биотрансформация

Цефепим се метаболизира до N-метилпиролидин, който бързо се конвертира до N-оксид. В урината се отделя около 85% от приложената доза като непроменен цефепим; високи концентрации непроменен цефепим се намират в урината. По-малко от 1% от приложената доза се отделя в урината като N-метилпиролидин, 6,8% като N-oxide и 2,5% като епимер на цефепим.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на цефепим е около 2 часа и не варира по отношение на дозата в диапазона от 250 mg до 2 g. Не се наблюдава кумулиране при здрави индивиди, получаващи дози до 2g i.v. на всеки 8 часа в продължение на 9 дни. Тоталният телесен клирънс в средно около 120 ml/min. Средният бъбречен клирънс е 110 ml/min, което показва, че цефепим се елиминира най-вече чрез бъбречни механизми, главно гломерулна филтрация.

Специални популации

Наблюдавано е клинично подобрене след прилагане на цефепим при лечение на остри белодробни усложнения при пациенти с муковисцидоза (n=24, средна възраст 15 години, възрастов диапазон от 5 до 47 години). При тази популация лечението с антибиотици може да не постигне бактериологична ерадикация. При пациенти с муковисцидоза не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетичния профил на цефепим.

Увредена бъбречна функция

Елиминационният полуживот е удължен при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност с линейна зависимост между тоталния клирънс и креатининовия клирънс. На тази база се правят препоръки за корекция на дозата в тази група пациенти (вж. точка 4.2). Средният елиминационен полуживот при пациенти с тежко увредена бъбречна функция, изискващи диализа, е 13 часа за хемодиализа и 19 часа за продължителна перитонеална диализа в амбулаторни условия.

Увредена чернодробна функция

Фармакокинетиката на цефепим не е променена при пациенти с увредена чернодробна функция, които получават единични дози от 1 g. Ето защо не се налага да се прави корекция на дозите при чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Пациенти на 65 години и повече, получаващи интравенозно единична доза 1g цефепим, показват по-високи стойности на AUC и понижен бъбречен клирънс в сравнение с по-млади индивиди. Не е необходима корекция на дозите при пациенти с нормална бъбречна функция във връзка с възрастта им. Корекция на дозата обаче е необходима при увредена бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.3).

Деца и юноши

Фармакокинетичните параметри на цефепим са изследвани при пациенти на възраст от 2,1 месеца до 11,2 години, които са получавали дози от 50 mg/kg с интравенозна инфузия или мускулна инжекция; многократните дози са прилагани през 8 или 12 часа в продължение най-малко на 48 часа.

След прилагането на единична доза венозно, тоталният телесен клирънс е бил средно 3,3 ml/min/kg, а средният обем на разпределение – 0,3 l/kg. Средният елиминационен полуживот е бил 1,7 часа. Средната концентрация на непроменен цефепим в урината е била 60,4% от приложената доза, като бъбречният клирънс е основният път за елиминиране, средно 2,0 ml/min/kg.



Средните плазмени концентрации на цефепимов дихидрохлорид монохидрат след прилагане на началната доза са подобни на тези, наблюдавани при условия при равновесни концентрации със слабо кумулиране след повторно дозиране.

Другите фармакокинетични параметри при бебета и деца не се различават след първата доза и са в стационарно състояние независимо от дозовия интервал на всеки 12 часа или на 8 часа. Няма също така разлики във фармакокинетиката между различни възрастови групи или между мъже и жени.

След мускулно приложение в условия на стационарно състояние, средните максимални плазмени концентрации на цефепим от 68 mcg/ml се достигат след около 0,75 часа. Средната минимална концентрация след мускулно приложение в условия на стационарно състояние е 6,0 mcg/ml на 8 часа. Средната бионаличност е 82% след мускулна инжекция.

Концентрациите на цефепим в цереброспиналната течност, отнесени към тези в плазмата, са показани в таблица 9.

Таблица 9: Средни (SD) концентрации на цефепимов дихидрохлорид монохидрат в плазмата (ПК) и в цереброспиналната течност (ЦСТ)

Интервали (час)	N	Плазмени концентрации (µg/ml)	Концентрации в ЦСТ (µg/ml)	Отношение ЦСТ / ПК
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)

*Пациенти на възраст от 3,1 месеца до 14,7 години, средно 2,9 години (SD 3,0).

Пациенти със съмнение за инфекции на ЦНС са лекувани с цефепим в доза 50 mg/kg, приложен като венозна инфузия за 5 до 20 минути на всеки 8 часа. Еднократни плазмени проби и проби от цереброспиналната течност се събират от определени пациенти на интервали на 2-ия или 3-тия ден от терапията с цефепим.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза, мутагенеза, нарушения на фертилитета

Не са провеждани дългосрочни изпитвания при животни за установяване на карциногенен потенциал.

Тестовите за генотоксичност in vitro и in vivo показват, че цефепим не е генотоксичен. Не са наблюдавани нарушения на фертилитета при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

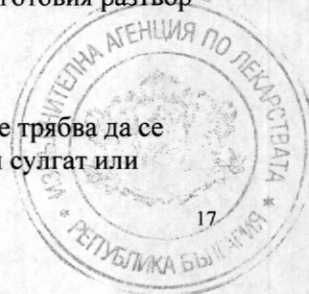
6.1 Списък на помощните вещества

L-arginine

Бактерипим е стерилна смес от цефепим дихидрохлорид и L-аргинин. L-аргинин при приблизителна концентрация от 725 mg/g се добавя за контролиране на pH на готовия разтвор от 4,0 до 6,0.

6.2 Несъвместимости

Разтворът на Бактерипим, подобно на повечето бета-лактамни антибиотици, не трябва да се прибавя към разтвори на метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулгат или



нетилмицин цулфат поради физическа или химическа несъвместимост. Ако все пак е показано приложението с Бактерипим, всеки от тези антибиотици може да се прилага поотделно.

6.3 Срок на годност

3 години.

Разтворът трябва да се приготвя непосредствено преди употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Бактерипим 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор трябва да се съхранява на сухо място, без особени условия на съхранение, защитен от светлина. Приготвеният разтвор да се използва веднага след разтваряне.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бактерипим 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор: стъклен флакон от 15 ml със сива гумена запушалка и алуминиева пломба.

Бактерипим се предлага, опакован в картонена кутия по 1, 10 или 100 флакона, придружен с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За интравенозно приложение: Този начин на приложение се предпочита при пациенти с тежки, животозастрашаващи инфекции, особено ако има опасност от шок. При директно венозно приложение пригответе Бактерипим със стерилна вода за инжекции, 5% декстроза или 0,9% натриев хлорид, като използвате обеми за разтваряне, показани в таблица 6. Бавно инжектирайте, директно във вената, за период от три до пет минути или инжектирайте в инфузионната система, за да получи пациентът съвместим венозен разтвор. За венозна инфузия флакон от 1 g Бактерипим трябва да се разтвори, както е посочено по-горе за директна венозна инфузия, след това да се прибави към съответното количество от получения разтвор към интравенозен контейнер с един от съвместимите венозни инфузионни разтвори. Полученият разтвор трябва да се приложи за около 30 минути.

Мускулно приложение: Бактерипим трябва да се приготви с един от следните разтворители, като се използват обеми, дадени в таблица 6, за стерилна вода за инжекции, 0,9% натриев хлорид, 5% декстроза или бактериостатична вода за инжекции с парабени или бензил алкохол, след това да се приложи дълбоко мускулно в големи мускулни групи (като горния външен квадрант на глутеусите). При фармакокинетичните изследвания дози до 1 g (обеми < 3.1 ml) се прилагат на две инжекционни места.

Таблица 10. Приготвяне на разтвори Бактерипим

	Обем на прибавения разтворител (ml)	Приблизителни концентрации на цефепимов дихидрохлорид монохидрат
ВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ		
1 g флакон	10,0	90
МУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ		
1 g флакон	3,0	230



Съвместимост

Венозно приложение: Бактерипим е съвместим при концентрации между 1 и 40 mg/ml с една от следните инфузионни течности: 0,9% натриев хлорид, 5% и 10% декстроза за инжекции, М/6 натриев лактат за инжекции, 5% декстроза и 0,9% натриев хлорид за инжекции, лактат Рингер и 5% декстроза за инжекции.

Възможност за смесване на Бактерипим.

Разтвори на Бактерипим, както и тези на повечето бета-лактамни антибиотици, не трябва да се прибавят към разтвори на метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат или нетилмицин сулфат, поради физическа или химическа несъвместимост. Ако се налага едновременно лечение с Бактерипим, е показано тези антибиотици да се прилагат отделно.

Мускулно приложение: Бактерипим, приготвен, както е показано в таблица 6, трябва да се използва веднага след разтваряне.

Забележка: Парентералните лекарства трябва да се преглеждат визуално за частички, преди да бъдат приложени и да не се прилагат, ако присъстват някакви частички примеси. Както и с други цефалоспорици, приготвеният разтвор може да потъмнее до жълто-кехлибарен на цвят, без да губи активност.

Възможност за смесване на Бактерипим.

Бактерипим Концентрации	Прибавено и концентрации	Венозни разтвори
40 mg/ml	Амикацин 6 mg/ml	0,9% NaCl 5% декстроза
40 mg/ml	Ампицилин 1 mg/ml	5% декстроза
40 mg/ml	Ампицилин 10 mg/ml	5% декстроза
40 mg/ml	Ампицилин 1 mg/ml	0,9% NaCl
40 mg/ml	Ампицилин 10 mg/ml	0,9% NaCl
4 mg/ml	Ампицилин 40 mg/ml	0,9% NaCl
4–40 mg/ml	Клиндамицин 0,25–6 mg/ml	0,9% NaCl 5% декстроза
4 mg/ml	Хепарин 10–50 E/ml	0,9% NaCl 5% декстроза
4 mg/ml	Калиев хлорид 10–40 mEq/l	0,9% NaCl 5% декстроза
4 mg/ml	Теофилин 0,8 mg/ml	5% декстроза
1–4 mg/ml	Не приложим	Разтвор за парентерално хранене

0,125–0,25 mg/ml	Не приложим	Разтвор за перитонеална диализа
------------------	-------------	---------------------------------

Разтворите на Бактерипим, както и тези на повечето бета-лактамни антибиотици, не трябва да се прибавят към разтвори на метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат или нетилмицин сулфат, поради физическа или химическа несъвместимост. Ако се налага едновременно лечение с Бактерипим, е показано тези антибиотици да се прилагат отделно.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД
гр. София 1172, бул. „Г. М. Димитров“ No 1, България
тел.: + 359 2 962 54 54
факс: + 359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.номер: 20120276

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 04.06.2012

Дата на подновяване на разрешение за употреба: 02.11.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2019

