

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефепим-МІР 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Цефепим-МІР 2 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Cefepim-MIP 1 g powder for solution for injection/infusion
Cefepim-MIP 2 g powder for solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150086/77
Разрешение №	BG/MA/MB-47352-3
Одобрение №	26-08-2019
BG/MA/MB-47387-8/28-08-2019	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефепим-МІР 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Всеки флакон съдържа цефепим дихидрохлорид монохидрат, съответстващ на 1 g цефепим (cefepime).

Цефепим-МІР 2 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Всеки флакон съдържа цефепим дихидрохлорид монохидрат, съответстващ на 2 g цефепим (cefepime).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Бял до бледожълт прах.
pH на приготвения разтвор е 4,0 - 7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цефепим-МІР е показан за лечението на изброените по-долу тежки инфекции, причинени от цефепим-чувствителни патогени (вижте точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца над 12-годишна възраст и с телесно тегло ≥ 40 kg:

- Пневмония
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Перитонит, свързан с диализа при пациенти на ПАПД (продължителна амбулаторна перитонеална диализа)

При възрастни:

- Остри инфекции на жлъчните пътища

При деца на възраст от 2 месеца до 12 години и с телесно тегло ≤ 40 kg:

- Пневмония
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
- Бактериален менингит (виж точка 4.4)

Лечение на пациенти с бактериемия, която е свързана с или има съмнение, че е свързана с някоя от инфекциите, изброени по-горе.



Цефепим може да се използва при емпиричното лечение на възрастни, юноши и деца на възраст от 2 месеца до 12 години, с фебрилна неутропения, която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция. При пациенти с висок риск от тежки инфекции (например пациенти, на които наскоро е била извършена трансплантация на костен мозък, пациенти с хипотония по време на първоначалния преглед или поставянето на диагнозата, пациенти със съпътстващо заболяване - злокачествено хематологично заболяване или тежка, продължителна неутропения), антимикробната монотерапия може да е неподходяща. Няма достатъчно данни в подкрепа на ефикасността на монотерапията с цефепим при такива пациенти. Като се вземе под внимание индивидуалния рисков профил на пациента, комбинираната терапия с аминогликозиден или гликопептиден антибиотик може да е препоръчителна.

Цефепим трябва да се прилага едновременно с други антибактериални препарати, когато предполагаемия диапазон от бактериални причинители не попада в неговия спектър на действие.

Трябва да се обърне внимание на официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

След разтваряне цефепим може да се прилага като бавна интравенозна инжекция за период от 3 до 5 минути или като кратка инфузия за около 30 минути.

Дозировката и начина на приложение се ръководят от характера и тежестта на инфекцията, чувствителността на патогените, бъбречната функция и цялостното състояние на пациента.

Дозировка при пациенти с нормална бъбречна функция:

Възрастни и юноши с телесно тегло над 40 kg (приблизително над 12 години):

Единични дози и интервал между отделните приеми	
Тежки инфекции: • Бактериемия • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит) • Остри инфекции на жлъчните пътища	Много тежки инфекции: • Усложнени интраабдоминални инфекции • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
2 g на всеки 12 часа	2 g на всеки 8 часа

Бebета и деца (на възраст от 1 месец до 12 години и/или с телесно тегло ≤ 40 kg, с нормална бъбречна функция)

Единични дози (mg/kg телесно тегло), интервал между отделните приеми и продължителност на лечението		
	Тежки инфекции: • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)	Много тежки инфекции: • Бактериемия • Бактериален менингит • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
<i>Деца на възраст от 2 месеца, с телесното тегло ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg на всеки 12 часа <i>По-тежки инфекции:</i> 50 mg/kg на всеки 8 часа, в продължение на 10 дни	50 mg/kg на всеки 8 часа в продължение на 7-10 дни
<i>Бebета от 1 до по-малко от 2 месеца:</i>	30 mg/kg на всеки 12 часа <i>По-тежки инфекции:</i> 30 mg/kg на всеки 8 часа, в продължение на 10 дни	30 mg/kg на всеки 8 часа в продължение на 7-10 дни



Опитът при децата на възраст до 2 месеца е ограничен. Препоръчителна дозировка от 30 mg/kg на всеки 12 или 8 часа, са получени от фармакокинетичните данни за деца на възраст над 2 месеца и се считат за подходящи за деца от 1 до по-малко от 2 месеца.

При деца с телесно тегло > 40 kg се прилагат препоръките за дозиране на възрастни.

При пациенти на възраст над 12 години с телесно тегло < 40 kg, се прилагат препоръките за дозиране на по-млади пациенти с телесно тегло < 40 kg.

Максималната препоръчителна дневна доза от 2 g на всеки 8 часа не трябва да се надвишава, както при възрастните.

Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция:

При пациенти с нарушена бъбречна функция, дозата на цефепим трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавния темп на бъбречно елиминиране.

Възрастни и юноши (> 12 години и телесно тегло над 40 kg):

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва начална доза от 2 g цефепим.

Следната таблица посочва последващите поддържащи дози:

Креатининов клирънс [ml/min]	Препоръчителна поддържаща доза: Единични дози и интервал на приложение	
	Тежки инфекции:	Много тежки инфекции:
	• Бактериемия • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит) • Остри инфекции на жлъчните пътища	• Усложнени интраабдоминални инфекции • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
> 50 (обичайна доза, не се изисква коригиране)	2 g на всеки 12 часа	2 g на всеки 8 часа
30-50	2 g на всеки 24 часа	2 g на всеки 12 часа
11-29	1 g на всеки 24 часа	2 g на всеки 24 часа
≤ 10	0,5 g на всеки 24 часа	1 g на всеки 24 часа

Пациенти на диализа:

При пациентите, подложени на хемодиализа, приблизително 68% от общото количество цефепим в организма в началото на диализа ще бъде елиминирано по време на 3-часовата диализа.

Фармакокинетичното моделиране показва, че при тези пациенти е необходимо намаляване на дозата. Препоръчва се следната дозировка:

Насищаща доза от 1 g през първия ден от лечението с цефепим, последвано от 500 mg на ден след това, с изключение на случаите на фебрилна неутропения, при показания за която препоръчителната доза е 1 g на ден.

В дните на диализа, цефепим трябва да се прилага след края на курса на диализата. Ако е възможно, цефепим трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

При пациенти, подложени на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (ПАПД) се препоръчва следната дозировка:

- 1 g цефепим на всеки 48 часа в случай на тежки инфекции (бактериемия, пневмония, усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), остри инфекции на жлъчните пътища)
- 2 g цефепим на всеки 48 часа в случай на много тежки инфекции (коремни инфекции, перитонит, емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения)



Бebетa от 1 мeсeц и дeцa дo 12 гoдини с тeлecнo тeглo ≤ 40 kg

Дoзaтa от 50 mg/kg при пaциeнтe мeждy 2 мeсeцa и 12 гoдини и дoзaтa (виж тoчкa 5.2) от 30 mg/kg при бeбeтa нa възрaст от 1 дo 2 мeсeцa, e cрaвнимa с дoзaтa от 2 g при възрaстни, включитeлнo съc същoтo пpoдължитeлнoст нa интeрвaлитe мeждy oтдeлнитe пpиeми, кaктo e пoкaзaнo в тaблицaтa пo-дoлу.

Дeцa от 2 мeсeцa с тeлecнo тeглo дo 40 kg (пpиблизитeлнo 12 гoдини)

Единични дози (mg/kg телесно тегло) и интервал между отделните приеми		
Креатининов клирънс [ml/min]	Тежки инфекции: • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)	Много тежки инфекции: • Бактериемия • Бактериален менингит • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
> 50 (обичайна доза, не се изисква коригиране)	50 mg/kg на всеки 12 часа	50 mg/kg на всеки 8 часа
30-50	50 mg/kg на всеки 24 часа	50 mg/kg на всеки 12 часа
11-29	25 mg/kg на всеки 24 часа	50 mg/kg на всеки 24 часа
≤ 10	12,5 mg/kg на всеки 24 часа	25 mg/kg на всеки 24 часа

Бebетa от 1 дo пo-мaлкo от 2 мeсeцa

Единични дози (mg/kg телесно тегло) и интервал между отделните приеми		
Креатининов клирънс [ml/min]	Тежки инфекции: • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)	Много тежки инфекции: • Бактериемия • Бактериален менингит • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
> 50 (обичайна доза, не се изисква коригиране)	30 mg/kg на всеки 12 часа	30 mg/kg на всеки 8 часа
30-50	30 mg/kg на всеки 24 часа	30 mg/kg на всеки 12 часа
11-29	15 mg/kg на всеки 24 часа	30 mg/kg на всеки 24 часа
≤ 10	7,5 mg/kg на всеки 24 часа	15 mg/kg на всеки 24 часа

Нарушена чернодробна функция:

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция (виж точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст:

Тъй като пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от намалена бъбречна функция, дозата трябва да бъде определена много внимателно, а бъбречната функция на пациента трябва да бъде проследявана. Препоръчва се коригиране на дозата, ако е налице намалена бъбречна функция (виж точка 4.4).

Продължителност на лечението:

Обичайната продължителност на лечението е от 7 до 10 дни. Обичайно, цефепим не трябва да се прилага по-малко от 7 дни и не по-дълго от 14 дни в рамките един курс на лечение. При емпирично лечение на фебрилна неутропения, обичайната продължителност на лечението е 7 дни или до отзвучаване на неутропенията.

Начин на приложение:

След като бъде правилно разтворен, цефепим може да се прилага чрез директна интравенозна инжекция за период от 3 до 5 минути или да се инжектира в системата за интравенозна инфузия, докато на пациента се влива съвместима интравенозна течност, или чрез интравенозна инфузия в



продължение на 30 минути. За несъвместимост и указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точки 6.2 и 6.6.

4.3 Противопоказания

Цефепим е противопоказан при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към цефепим, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1., към всеки друг цефалоспорин или към който и да е друг бета-лактамен антибиотик (например пеницилини, монобактами и карбапенеми).

Поради съдържанието на L-аргинин, този продукт е противопоказан и при пациенти със свръхчувствителност към L-аргинин и с ацидоза. Ето защо се препоръчва повишено внимание при случаи на хиперкалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамни антибактериални агенти, се съобщават сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с цефепим трябва да бъде преустановено незабавно и да бъдат взети необходимите мерки.

Преди започване на лечението, пациентът трябва да бъде внимателно разпитан, за да се определи дали е имал предишни реакции на свръхчувствителност към цефепим, бета-лактами или други лекарствени продукти. В 10% от случаите съществува кръстосана реактивност между свръхчувствителност към пеницилин и цефалоспорини.

Цефепим трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма или алергична диатеза. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван по време на първия прием.

Ако се появи алергична реакция, лечението трябва незабавно да се преустанови. Сериозните реакции на свръхчувствителност може да изискват епинефрин и друга поддържаща терапия.

Антибактериална активност на цефепима

Поради сравнително ограничения спектър на антибактериална активност на цефепима той не е подходящ за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът вече не е документиран и е известно, че е чувствителен или има много голямо съмнение, че най-вероятният(те) патоген(и) ще е(са) подходящ(и) за лечение с цефепим (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) или други състояния, които могат да затруднят бъбречната функция, дозата на цефепим трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавното бъбречно елиминиране. Тъй като при прилагането на обичайните дози при пациенти с бъбречна недостатъчност или други състояния, които могат да компрометират бъбречната функция, могат да възникнат високи и продължителни серумни концентрации на антибиотик, поддържащата доза трябва да се намали, когато цефепим се прилага при такива пациенти. Продължаващата доза трябва да се определя от степента на бъбречно увреждане, тежестта на инфекцията и чувствителността на патогенните микроорганизми (виж точки 4.2 и 5.2). По време на постмаркетинговото наблюдение, са съобщени следните сериозни нежелани реакции: обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, припадъци (включително неконвулсивен епилептичен статус) и / или бъбречна недостатъчност (виж точка 4.8). Повечето случаи са възникнали при пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози от цефепим, които надвишават препоръчителните.

Като цяло, симптомите на невротоксичност отшумяват след преустановяване приема на цефепим и / или след хемодиализа, някои от случаите обаче, са с летален изход.

Бъбречната функция трябва да бъде внимателно проследявана, ако с цефепим се лекуват пациенти с нефротоксичен потенциал, като аминогликозиди и мощни диуретици.



Специални предпазни мерки при употреба

Диария, причинена от *Клостридиум дифициле* (*Clostridium difficile*) (CDAD), се съобщава при приложението на почти всички антибактериални средства, включително цефепим и може да варира по тежест от лека диария до фатален колит. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които имат диария след употребата на антибиотици. Необходимо е внимателно проследяване на историята на заболяването, тъй като се съобщава, че CDAD може да настъпи два месеца след приема на антибактериални средства. Ако има съмнение за, или CDAD бъде потвърдена, може да се наложи текущият прием на антибиотици, които не са насочени срещу *C. difficile*, да бъде преустановен.

Както и при други антибиотици, използването на цефепим може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми. Ако по време на лечението се развие суперинфекция, трябва да се вземат необходимите мерки.

Приложение при гериатрични пациенти (пациенти в напреднала възраст)

От над 6400 възрастни пациенти, лекувани с цефепим по време на клиничните проучвания, 35% са били на възраст 65 години или по-възрастни и 16% са били на възраст 75 години или по-възрастни. При гериатричните пациенти в клиничните проучвания, които са приемали обичайната препоръчителна доза за възрастни, клиничната ефективност и безопасност са сравними с клинична ефективност и безопасност при не-гериатрични възрастни пациенти, с изключение на пациентите с бъбречна недостатъчност. Има умерено удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс в сравнение с тези, наблюдавани при по-младите лица. Препоръчва се коригиране на дозировката, ако бъбречната функция е нарушена (виж точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение и 5.2- Фармакокинетични свойства). Известно е, че цефепим се отделя основно чрез бъбреците и рискът от токсични реакции към това лекарство може да бъде по-голям при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като пациентите в напреднала възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при определянето на дозата, а бъбречната функция трябва да се следи (виж точки 4.8 Нежелани лекарствени реакции и 5.2 - Фармакокинетични свойства). Сериозни нежелани реакции, включително и обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, припадъци (включително неконвулсивен епилептичен статус) и/или остра бъбречна недостатъчност са наблюдавани при гериатрични пациенти с бъбречна недостатъчност, които са приемали обичайната доза цефепим (виж точка 4.8 - Нежелани лекарствени реакции).

Интерференция със серологични тестове

Положителен тест на Coombs, без доказателство за хемолиза, е описан при пациенти, лекувани с цефепим два пъти дневно.

Цефалоспориновите антибиотици могат да доведат до фалшиво положителни реакции за глюкоза в урината с меден редуктазен тест (Benedict или Fehling разтвори или с Clinitest таблетки), но не с ензимен тест за глюкозурия (глюкозооксидазен тест). Поради това се препоръчва да се използват глюкозни тестове на база ензимни глюкозооксидазни реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Положителен тест на Кумбс без хемолиза се отчита при пациенти, приемащи цефепим два пъти дневно (виж точка 4.8).

Резултатът от определянето на глюкозата в урината може да е фалшиво положителен, поради това се препоръчва глюкозооксидазния метод.

Едновременното лечение с бактериостатични антибиотици може да повлияе действието на бета-лактамните антибиотици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Няма нарушение на фертилитета при плъховете. Няма данни за ефекта на цефепим върху фертилитета при хора.



Бременност

Репродуктивните проучвания при мишки, плъхове и зайци не показват данни за увреждане на плода, но няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията върху репродуктивната функция при животните не винаги са показателни за реакцията при хората, това лекарство може да се прилага по време на бременност, само ако е строго показано.

Кърмене

Цефепим се отделя в кърмата в много ниски концентрации. Повишено внимание е необходимо, когато цефепим се прилага при кърмачки, а бебето трябва да бъде стриктно наблюдавано.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектите на лекарствения продукт върху способността за шофиране и работа с машини не са изследвани. Въпреки това, възможните нежелани реакции като нарушаване на съзнанието, замаяност, обърканост или халюцинации, могат да променят способността за шофиране и работа с машини (виж раздел 4.4, 4.8 и 4.9).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в следните категории, в зависимост от системно-органната класификация, терминологията по MedDRA и честота по MedDRA: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица: Нежелани лекарствени реакции, съобщени по време на клиничния или постмаркетинговия опит

Системно-органни класове	Честота	Терминология по MedDRA
<i>Инфекции и паразитози</i>	Нечести	Орална кандидоза, вагинална инфекция
	Редки	Кандидоза
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Много чести	Положителен тест на Кумбс
	Чести	Удължено протромбиновото време, удължено парциално тромбопластиново време, анемия, еозинофилия
	Нечести	Тромбоцитопения, левкопения, неутропения
	Неизвестна честота	Апластична анемия ^a , хемолитична анемия ^a , агранулоцитоза
<i>Нарушения на имунната система</i>	Редки	Анафилактична реакция, Ангиодем
	Неизвестна честота	Анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Неизвестна честота	Фалшиво положителни резултати за глюкоза в урината
<i>Психиатрични нарушения</i>	Неизвестна честота	Състояние на обърканост, халюцинации
<i>Нарушения на нервната система</i>	Нечести	Главоболие
	Редки	Конвулсии, парестезия, промяна на вкуса, замаяност



	Неизвестна честота	Кома, ступор, енцефалопатия, нарушения на съзнанието, миоклонус
Съдови нарушения	Чести Редки Неизвестна честота	Флебит на мястото на инфузията Вазодилатация Хеморагия ^a
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Задух
Стомашно-чревни нарушения	Чести Нечести Редки Неизвестна честота	Диария Псевдомембранозен колит, колит, гадене, повръщане Болки в корема, запек Стомашно-чревни нарушения
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени нива на аланин аминотрансфераза, Повишени нива на аспартат аминотрансфераза, Увеличен билирубин в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Нечести Неизвестна честота	Обрив Еритема, уртикария, пруритус Токсична епидермална некролиза ^a , Синдром на Stevens-Johnson ^a , Еритема мултиформе ^a
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести Неизвестна честота	Увеличение на кръвната урея, повишен креатинин в кръвта Бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия ^a
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	Редки	Генитален сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Нечести Редки	Реакция на мястото на инфузията, болка на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране Пирексия, възпаление на мястото на инфузия Втрисане
Изследвания	Чести	Повишена алкална фосфатаза

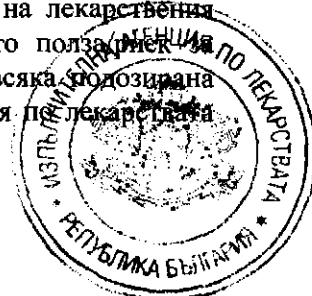
^a Нежелани реакции, които са общоприети като свързани с други съединения в класа.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на цефепим при бебета и деца е подобен на този, наблюдаван при възрастните пациенти. Най-често съобщаваната нежелана реакция при клиничните проучвания, която се счита, че е свързана с приема на цефепим, е обрив.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

В случай на тежко предозиране, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, хемодиализата ще помогне при отстраняването на цефепим от организма; перитонеална диализа не дава резултат. Случайно предозиране възниква, когато пациенти с нарушена бъбречна функция приемат големи дози цефепим (виж точки 4.2 - Дозировка и начин на приложение и 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Симптомите на предозиране включват 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: Четвърто поколение цефалоспорины, АТС код: J01DE01

Механизъм на действие

Механизмът на действие на цефепим се основава на инхибирането на синтеза на бактериалната клетъчна стена (във фазата на растеж), поради инхибиране на пеницилин-свързващи протеини (PBP), например транспептидаза (transpeptidases). Това води до бактерицидно действие.

Съотношение фармакокинетика/фармакодинамика (PD/PK)

Ефикасността зависи до голяма степен от продължителността на времето, през което нивата на лекарството надвишават минималната инхибираща концентрация (MIC) на съответния патоген.

Механизъм на резистентност

Цефепим има нисък афинитет към хромозомно-кодирани бета-лактамази и е изключително устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази.

Бактериалната резистентност към цефепим може да се дължи на един или повече от следните механизми:

- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефепим;
- производство на β -лактамази, които могат ефективно да хидролизират цефепим (например, някои от β -лактамазите с разширен спектър и хромозомно-медираните β -лактамази);
- пермеабилитет на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефепим до пеницилин-свързващите протеини в грам-отрицателни микроорганизми, ефлуксните помпи за активните вещества.

Има частична или пълна кръстосана резистентност между цефепим (cefepime) и други цефалоспорины и пеницилини.

Тестването на цефепим се извършва с помощта на стандартната серия за разреждане. Следните минимални инхибиторни концентрации са определени за чувствителните и резистентни микроорганизми:

Гранични стойности на EUCAST (Европейски комитет за изпитване на антимикробната чувствителност) (01.01.2014 г.)

Патоген	чувствителни	резистентни
Enterobacteriaceae	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 8 \text{ mg/l}$ ¹	$> 8 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp.	забележка ²	забележка ²
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C и G	забележка ³	забележка ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$ ⁴	$> 2 \text{ mg/l}$
Viridans group streptococci	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$ ⁴	$> 0,25 \text{ mg/l}$



<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
PK/PD граничните стойности ⁵ на МИК (не са свързани с конкретен вид бактерия)	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Гранични стойности, свързани с терапия с високи дози.
- 2 Чувствителността на стафилококите към цефалоспорици се извежда от чувствителността към цефокситин с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, които нямат гранични стойности и не трябва да се прилагат за лечение на стафилококови инфекции.
- 3 Чувствителността на стрептококите от групи А, В, С и G към цефалоспорици, се извежда от чувствителността към бензилпеницилин.
- 4 Изолати със стойности на минимална инхибиторна концентрация (МИК), надвишаващи граничните стойности на чувствителност, са много редки или все още не са докладвани. Тестовите за идентификация и определяне на антимикробната чувствителност на такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изolatът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато не бъде представено доказателство по отношение на клиничния отговор към потвърдени изолати със стойности на МИК, надхвърлящи текущите гранични стойности, те трябва да се докладват като резистентни.
- 5 Граничните стойности са приложими за дневна интравенозна доза от 2 g x 2 и висока доза от най-малко 2 g x 3.

Чувствителност

Преобладаващата резистентност в индивидуализираните бактериални щамове може да варира в зависимост от региона и времето, така че се препоръчва да се получи местна информация за податливостта на щамове преди започване на лечението.

Цефепим по принцип е активен срещу следните микроорганизми *in vitro* (статус: декември 2012 г.).

Обичайно чувствителни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (вкл. пеницилин-резистентни щамове) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %



<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Наследствено резистентни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Към датата на публикуване на тази таблица няма налични данни. Първичната литература, стандартните научни трудове и терапевтичните препоръки, приемат чувствителността за даденост.
- + Поне един регион демонстрира честоти на резистентност, надвишаващи 50%.
- % Бета-лактамази с разширен спектър (ESBL)-продуциращите щамове са винаги резистентни.
- ³ В амбулаторни условия, степента на устойчивост е <10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на цефепим са линейни в границите от 250 mg до 2 g интравенозно; те не се различават по отношение на продължителността на лечението.

Абсорбция

След интравенозно приложение на 2 g за 30 минути при здрави доброволци, пиковите плазмени концентрации (C_{max}) са 126-193 µg/ml.

Разпределение

Цефепим се разпределя добре в телесните течности и тъкани. В рамките на доза от 250 mg до 2 g, относителното разпределение в тъканите на цефепим не се променя спрямо приложената доза. Средният стационарен обем на разпределение е 18 l. Няма доказателства за натрупване при здрави индивиди, получавали дози до 2 g интравенозно през 8-часови интервали в рамките на 9-дневен период. Свързването на цефепим със серумният протеин цефепим е <19% и не зависи от серумните концентрации. Средният елиминационен полуживот е около 2 часа.

Биотрансформация

Цефепим се метаболизира в минимална степен. Основният метаболит в урината е N-метилпирилодин оксид, третичен амин, което представлява само около 7% от дозата.

Елиминиране

Средният общ телесен клирънс е 120 ml/min. Средният бъбречен клирънс на цефепим е 110 ml/min; това показва, че цефепим се елиминира почти изцяло чрез бъбречните механизми, главно чрез гломерулна филтрация. Възстановяването в урината на непроменен цефепим е приблизително 85% от дозата, което води до високи концентрации на цефепим в урината. След интравенозно приложение на 500 mg цефепим, след 12 часа цефепим вече не се открива в плазмата, а след 16 часа и в урината.

Пациенти в напреднала възраст:

Разпределението на цефепим е изпитано при пациенти в напреднала възраст от мъжки и женски пол (> 65 години). Безопасността и ефикасността при пациенти в напреднала възраст е сравнима с тази при възрастни пациенти, като при пациентите в напреднала възраст се наблюдава слабо удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс. Коригиране на дозата се



налага, когато е налице съпътстващо увреждане на бъбречната функция (виж раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение "Възрастни с нарушена бъбречна функция" и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба "Пациенти в напреднала възраст").

Педиатрична популация:

Фармакокинетиката по отношение на еднократните и многократните дози от цефепим е оценена при пациенти на възраст между 2 месеца и 16 години, които са приемали дози от 50 mg/kg, прилагани чрез интравенозна инфузия; прилагани са многократни дози на всеки 8 или 12 часа за период от най-малко 48 часа.

Средните плазмени концентрации на цефепим след първата доза са подобни на тези при равновесна концентрация, като слабо натрупване се наблюдава при приложението на допълнителни дози.

Стойностите на другите фармакокинетични параметри при бебета и деца, определени както след първата доза, така и при равновесна концентрация, не се различават, независимо от схемата на дозиране (на всеки 12 часа или на всеки 8 часа). Няма разлика във фармакокинетичните стойности, нито между пациентите от различните възрастови групи, нито между двата пола.

След прилагане на еднократна доза интравенозно, средният общ телесен клирънс е 3,3 ml/min/kg, а обемът на разпределение е 0,3 l/kg. Общият среден елиминационен полуживот около е 1,7 часа.

Процентът цефепим, който се открива непроменен в урината, е 60,4% от приложената доза, като основният път на елиминиране е бъбречния клирънс със средна стойност от 2 ml/min/kg.

Нарушена бъбречна функция:

Проучванията при субекти с различна степен на бъбречна недостатъчност са показали значително удължаване на елиминационния полуживот. При пациентите с бъбречно увреждане е налице линейна връзка между индивидуалния общ клирънс и креатининовия клирънс.

Средният елиминационен полуживот при пациенти на диализа е 13 часа (на хемодиализа), както и 19 часа при продължителна амбулаторна перитонеална диализа.

Нарушена чернодробна функция

При прилагане на еднократна доза от 1 g, кинетиката на цефепим остава непроменена при пациенти с кистозна фиброза и чернодробна дисфункция. Поради това не се налага корекция на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въпреки, че няма проведени дългосрочни изследвания върху животни за оценка на канцерогенния потенциал, *in vivo* и *in vitro* тестовете показват, че цефепим не е генотоксичен.

Проучванията при животни показват, че дневни дози до 10 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора нямат никакъв пряк или непряк вреден ефект върху репродукцията, ембрионалното/феталното развитие, продължителността на бременността или пери-/постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргинин

6.2 Несъвместимости

Разтворите на Цефепим МИП (Cefepime MIP) не трябва да се смесват със следните антибиотици: метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат и нетилмицин сулфат, тъй като може да възникне физична или химична несъвместимост. В случай че бъде показана комбинация (съпътстваща) терапия, тези средства трябва да се прилагат поотделно.

Всички продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици преди приложение.



Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

27 месеца

Срок на годност на приготвения разтвор

Химическата и физическа стабилност на приготвения разтвор е доказана за 2 часа при температура от 25°C и за 24 часа при температура от 2 до 8°C. От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение до употребата са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Цефепим-МІР 1 g се предлага в 15 ml безцветни стъклени флакони тип I, затворени с бромобутилови гумени запушалки и обкатка, съдържащи бял до бледо жълт прах.

Цефепим-МІР 2 g се предлага в 50 ml безцветни стъклени флакони тип II, затворени с бромобутилови гумени запушалки и обкатка.

Размер на опаковките: Опаковки с по 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвора за интравенозно инжектиране

Съдържанието на флакона се разтваря в 10 ml разтворител, както е посочено в таблицата по-долу. Приготвеният разтвор се инжектира бавно в продължение на 3 до 5 минути, директно във вената или директно в канюлата на системата за инфузия, докато на пациента се прави вливане със съвместим интравенозен разтвор.

Приготвяне на разтвора за интравенозна инфузия

За интравенозна инфузия, разтворете 1 g или 2 g цефепим, както е посочено по-горе за разтвора за директно интравенозно приложение; добавете необходимото количество от получения разтвор към контейнер с един от съвместимите интравенозни разтвори (препоръчителен краен обем: около 40-50 ml). Приготвеният разтвор трябва да се прилага за период от около 30 минути.

Таблицата по-долу съдържа инструкции за разтваряне:

Дозировка и начин на приложение	Добавен разтворител [ml]	Краен обем [ml]	Концентрация (прибл., в mg/ml)
1 g интравенозно	10,0	11,4	90
2 g интравенозно	10,0	12,8	160

Съвместимост и инфузионни течности

За приготвяне на разтвора са подходящи следните разтворители:

- Вода за инжекции;
- Глюкозен разтвор 50 mg/ml (5%);
- Разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).



Разтварянето/разреждането трябва да се извършва в асептични условия. Добавете препоръчителния обем разтворител и разклатете внимателно, докато съдържанието на флакона се разтвори напълно. Само за еднократна употреба. Всеки остатък от разтвора трябва да се изхвърли. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За несъвместимости виж точка 6.2.

Огледайте флакона преди употреба. Разтворът трябва да се използва само ако в него няма частици. Използвайте само бистри разтвори

Подобно на други цефалоспорини, разтвора на цефепим може да се оцвети в жълт до кехлибарен цвят, в зависимост от условията на съхранение. Въпреки това, това няма отрицателно влияние върху ефекта на продукта.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Германия
Тел.: 0049 (0) 6842 9609 0
Факс: 0049 (0) 6842 9609 355

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Цефепим-MIP 1 g: 20150076
Цефепим-MIP 2 g: 20150077

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

Дата на първо разрешаване: 12.03.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2018

