

2011 -06- 2 1

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Cefepime Kabi, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefepime Kabi, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji:
Każda fiolka zawiera 1 g cefepimu (*Cefepimum*) w postaci cefepimu dichlorowodoru jednowodnego (1189,2 mg).

Cefepime Kabi, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji:
Każda fiolka zawiera 2 g cefepimu (*Cefepimum*) w postaci cefepimu dichlorowodoru jednowodnego (2378,5 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Fiolki z proszkiem o barwie białej do bladożółtej.
pH roztworu po sporządzeniu wynosi 4,0–6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefepim jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń.

U dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat (patrz punkty 4.4 oraz 5.1):

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

Cefepim można stosować u pacjentów z neutropenią i gorączką, jeśli podejrzewa się, że gorączkę wywołało zakażenie bakteryjne.

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

- szpitalne zapalenie płuc,
- powikłane zakażenia dróg moczowych.

Cefepim można stosować u pacjentów z neutropenią i gorączką, jeśli podejrzewa się, że gorączkę wywołało zakażenie bakteryjne.

Cefepim należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze wtedy, gdy rodzaj bakterii wywołujących zakażenie mógłby wykraczać poza zakres działania cefepimu.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cefepime Kabi należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.2 Sposób podawania) po sporządzeniu roztworu (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie cefepimu zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu, miejsca i rodzaju zakażenia oraz wieku i czynności nerek pacjenta.

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

Zalecany schemat dawkowania u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) o masie ciała >40 kg z prawidłową czynnością nerek.

Ciężkość zakażenia	Dawka i droga podania	Przerwy między dawkami
Ciężkie zakażenia, w tym: – szpitalne zapalenie płuc, – powikłane zakażenia dróg moczowych, – powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, – zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	2 g <i>iv.</i>	12 godzin
	patrz punkt „Dorośli z zaburzeniem czynności nerek”	
Zakażenia bardzo ciężkie lub mogące zagrażać życiu, w tym: – gorączka spowodowana zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z neutropenią	2 g <i>iv.</i>	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.

Niemowlęta i dzieci [w wieku od 2 miesięcy do 12 lat i (lub) o masie ciała ≤40 kg, z prawidłową czynnością nerek]

Poniżej przedstawiono zwykle zalecane dawkowanie.

Niemowlęta w wieku poniżej 2 miesięcy

Brak wystarczających danych klinicznych uzasadniających stosowanie cefepimu u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat o masie ciała ≤40 kg

Szpitalne zapalenie płuc, powikłane zakażenia układu moczowego:

50 mg/kg mc. co 12 godzin przez 10 dni.

W zakażeniach o cięższym przebiegu dawkę można podawać co 8 godzin.

Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej

50 mg/kg mc. co 8 godzin przez 7-10 dni.

Dzieci o masie ciała >40 kg

Należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych.

U pacjentów w wieku powyżej 12 lat o masie ciała <40 kg należy podawać mniejsze dawki, takie jak u dzieci o masie ciała <40 kg. Dawka stosowana u dzieci nie powinna przekraczać maksymalnej dawki stosowanej u dorosłych (2 g co 8 godzin).

Dorośli z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę cefepimu należy zmodyfikować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania nerkowego. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, od lekkich do umiarkowanych, zaleca się podawanie dawki początkowej cefepimu takiej, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tabeli poniżej podano dawki podtrzymujące cefepimu zalecane u dorosłych i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Jeśli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny, klirens kreatyniny można obliczyć, stosując poniższy wzór Cockcrofta i Gaulta. 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

Schemat dawkowania podtrzymującego u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) z zaburzeniami czynności nerek.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka podtrzymująca w zależności od ciężkości zakażenia (+ przerwa między dawkami)	
	Zakażenia bardzo ciężkie lub zagrażające życiu, w tym: - gorączka spowodowana zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z neutropenią.	Ciężkie zakażenia, w tym: - szpitalne zapalenie płuc, - powikłane zakażenia dróg moczowych, - powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
>50	(zwykła dawka, modyfikacja nie jest konieczna)	
	2 g co 8 godzin	2 g co 12 godzin
30-50	2 g co 12 godzin	2 g co 24 godziny
11-29	2 g co 24 godziny	1 g co 24 godziny
≤10	1 g co 24 godziny	500 mg co 24 godziny
Hemodializa*	500 mg co 24 godziny	500 mg co 24 godziny

* Jak wynika z danych farmakokinetycznych, w tej grupie pacjentów niezbędne jest zmniejszenie dawki. Należy zastosować następujące dawki cefepimu u pacjentów poddawanych równocześnie hemodializie: dawka nasycająca 1 g cefepimu w pierwszej dobie leczenia, a następnie 500 mg na dobę. W dniu dializy cefepim należy podawać po zakończeniu sesji hemodializy. Jeśli to możliwe, cefepim należy zawsze podawać o tej samej porze dnia.

Pacjenci poddawani dializie

Informacje dotyczące pacjentów poddawanych dializie — patrz tabela powyżej.

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

Pacjentom poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej cefepim można podawać w zwykłych dawkach, zalecanych pacjentom z prawidłową czynnością nerek, co 48 godzin.

Niemowlęta i dzieci w wieku do 12 lat o masie ciała ≤40 kg z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ cefepim jest u dzieci wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), należy rozważyć konieczność modyfikacji dawki u pacjentów w wieku poniżej 12 lat z zaburzeniami czynności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących tej grupy pacjentów. Jednakże z uwagi na porównywalne właściwości farmakokinetyczne cefepimu u dzieci i dorosłych (patrz punkt 5.2), w leczeniu dzieci i młodzieży zaleca się takie same zasady zmiany dawkowania, jak u dorosłych.

Dawka 50 mg/kg mc. u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 12 lat i dawka 30 mg/kg mc. u niemowląt w wieku od 1 do 2 miesięcy są porównywalne z dawką 2 g u dorosłych. Należy stosować takie same zasady zmniejszania dawek i (lub) wydłużania odstępów między dawkami, jakie podano w tabeli powyżej. Jeśli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny, klirens kreatyniny można określić stosując jeden z następujących wzorów:

$$\text{klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{wzrost (cm)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$$

lub

$$\text{klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{wzrost (cm)} - 3,6}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$$

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko zaburzenia czynności nerek jest zwiększone, dlatego w tej grupie należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki i monitorować czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 Dorośli z zaburzeniem czynności nerek i punkt 5.2), zaleca się modyfikację dawki.

Sposób podawania

Droga podania

Cefepime Kabi po prawidłowym przygotowaniu roztworu należy podawać **w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym** przez 3 do 5 minut lub do zestawu do infuzji, podczas podawania odpowiedniego płynu do infuzji dożylnych, gdy pacjent otrzymuje zgodny farmakologicznie płyn infuzyjny, lub **w infuzji dożylniej** trwającej 30 minut. Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefepim, inne cefalosporyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

U pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja) na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (np. penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego, cefepim nie jest odpowiedni do leczenia niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wrażliwość na cefepim bakterii, które wywołały zakażenie jest potwierdzona lub bardzo prawdopodobna.

Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, podczas stosowania cefepimu obserwowano ciężkie i czasami zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefepimu u pacjentów, u których kiedykolwiek rozpoznano astmę lub skłonność do alergii. Po podaniu pierwszej dawki należy uważnie obserwować stan pacjenta.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać leczenie. W leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości należy stosować epinefrynę (adrenalinę), hydrokortyzon, leki przeciwhistaminowe i inne metody ratunkowe. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć ciężki, niekiedy śmiertelny przebieg.

Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego jest powikłaniem, które notowano podczas stosowania każdego antybiotyku, w tym cefepimu. Dlatego ważne jest, aby takie rozpoznanie wziąć pod uwagę u pacjentów, u których biegunka wystąpiła w związku ze stosowaniem antybiotyku. W zależności od nasilenia objawów należy rozważyć przerwanie podawania leku lub wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Podczas leczenia cefepimem nie opisywano toksycznego działania na nerki. Jeśli jednak wystąpią zaburzenia czynności nerek, konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Cefepim jest usuwany przez nerki, dlatego dawkę należy zmniejszyć w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których dawka nie została zmniejszona, obserwowano objawy neurotoksyczności (patrz punkt 4.8). Na ogół objawy neurotoksyczności ustępują po przerwaniu leczenia cefepimem i (lub) po hemodializie; niemniej jednak niektóre przypadki miały przebieg śmiertelny.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków o szerokim spektrum działania, podczas długotrwałego stosowania cefepimu może nastąpić nasilony wzrost niewrażliwych drobnoustrojów (np., *Enterococcus spp.*, grzyby), co może prowadzić do konieczności przerwania leczenia lub wdrożenia odpowiedniego postępowania. Konieczne jest wówczas przeprowadzenie ponownej oceny stanu pacjenta.

Wpływ na wyniki testów diagnostycznych

Opisywano dodatni odczyn Coombs'a bez hemolizy u pacjentów otrzymujących cefepim dwa razy na dobę (12,3% pacjentów).

Mogą wystąpić niewielkiego stopnia interakcje z odczynnikami zawierającymi miedź.

W przypadku fałszywie dodatniego wyniku oznaczania glukozy w moczu, zalecaną metodą jest oznaczenie z wykorzystaniem oksydazy glukozowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Jeśli cefepim stosuje się w skojarzeniu z produktami leczniczymi o mogącymi działać nefrotoksycznie, takimi jak aminoglikozydy i silnie działające leki moczopędne, należy kontrolować czynność nerek.
- Cefalosporyny mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych - pochodnych kumaryny.
- Podczas leczenia skojarzonego antybiotykami bakteriostatycznymi może zmniejszać się skuteczność antybiotyków beta-laktamowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania cefepimu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wskazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu oraz rozwój w okresie około- i poporodowym (patrz punkt 5.3). Jako środek zapobiegawczy zaleca się unikanie stosowania cefepimu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Cefepim przenika w bardzo małym stężeniu do mleka kobiecego. Dawki terapeutyczne cefepimu stosowane u matki nie powodują działania u dziecka karmionego piersią. Cefepim można stosować w okresie laktacji, ale dziecko należy ściśle kontrolować.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych opisywano poniższe działania niepożądane występujące z następującą częstością:

bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych				
Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, hipereozynofilia	trombocytopenia, przemijająca leukopenia lub neutropenia	agranulocytoza	aplastyczna lub hemolityczna niedokrwistość, krwotoki

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości (wysypka)	reakcje alergiczne (świąd, pokrzywka)	anafilaksja	
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy	parestezja, splątanie, zawroty głowy, drgawki, zmiany łaknienia	encefalopatia, napady drgawek i mioklonie ¹
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne	
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	nudności, wymioty, kandydoza jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego	ból brzucha, zaparcia, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, obrzęk	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle stawów	
Zaburzenia nerek i moczowego dróg moczowych				toksyczna nefropatia, niewydolność nerek ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył ²	gorączka, stan zapalny ²		

Badania diagnostyczne	wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny, zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny, zmniejszenie stężenia fosforu we krwi	przemijające zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy		
------------------------------	---	--	--	--

- 1) U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których zastosowano niewłaściwe dawkowanie.
2) Po wstrzyknięciu dożylnym.

4.9 Przedawkowanie

Niezamierzone przedawkowanie może wystąpić po podaniu dużych dawek u pacjentów z niewydolnością nerek.

Objawy przedawkowania obejmują encefalopatię (zaburzenia świadomości, w tym splątanie, omamy, stupor i śpiączka), mioklonie, napady drgawek i pobudliwość nerwowo-mięśniową.

Leczenie doraźne

Po znacznym przedawkowaniu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, w celu usunięcia cefepimu można zastosować hemodializę (ale nie dializę otrzewnową).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny czwartej generacji, kod ATC: J01D E01.

Chlorowodorek cefepimu jest proszkiem o barwie od białej do bladożółtej. Przygotowane roztwory cefepimu mogą mieć barwę od bezbarwnej do bursztynowej.

Mechanizm działania

Cefepim jest antybiotykiem o szerokim zakresie działania, działającym *in vitro* bakteriobójczo na wiele bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Cefepim działa bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej bakterii.

Cefepim szybko wnika do wnętrza komórek bakterii Gram-ujemnych. Ma silne powinowactwo do białek wiążących penicyliny (PBP), zwłaszcza PBP3 *Escherichia coli* i *Enterobacter cloacae* oraz PBP2. Ogólne działanie bakteriobójcze cefepimu jest prawdopodobnie również następstwem umiarkowanego powinowactwa do PBP1a i 1b.

Mechanizmy oporności

Cefepim wykazuje niewielkie powinowactwo do kodowanych chromosomowo beta-laktamaz i znaczną oporność na hydrolizę przez większość beta-laktamaz.

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

- zmniejszone powinowactwo cefepimu do białek wiążących penicyliny,
- wytwarzanie beta-laktamaz, które są zdolne do skutecznej hydrolizy cefepimu (np. niektóre z beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym oraz modyfikowanych chromosomalnie),
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, co ogranicza dostęp cefepimu do białek wiążących penicylinę u bakterii Gram-ujemnych,
- usuwanie substancji czynnych z komórki na zasadzie pompy wypływowej.

Stężenia graniczne

Stężenia graniczne według EUCAST:

- *Enterobacteriaceae*^{*A}: W: ≤1 mg/l, O: >8 mg/l
- *Pseudomonas spp*^{*B}: W: ≤8 mg/l, O: >8 mg/l
- *Staphylococcus*:^{*C}
- *Streptococcus spp*:^{*D}
- *S. pneumoniae*: W: ≤1 mg/l, O: >2 mg/l
- Inne paciorkowce: W: ≤0,5 mg/l, O: >0,5 mg/l
- *H. influenzae* i *M. catarrhalis*: W: ≤0,25 mg/l, O: >0,25 mg/l
- Niezwiązane z gatunkiem^{*E}: W: ≤4 mg/l, O: >8 mg/l

^{*A} Stężenia graniczne cefalosporyny wykazują ograniczoną wrażliwość *Enterobacteriaceae*, modyfikowaną przez najważniejsze klinicznie beta-laktamazy występujące u *Enterobacteriaceae*. Szczepy sporadycznie wytwarzające ESBL (beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym) są określane jako wrażliwe. Do celów kontroli zakażeń, epidemiologii i nadzoru laboratoria mogą stosować specyficzne testy do sprawdzenia i potwierdzenia wytwarzania ESBL.

^{*B} Stężenie graniczne dotyczące wrażliwych szczepów *Pseudomonas aeruginosa* zostało podwyższone w celu uniknięcia zróżnicowania wartości MIC szczepów dzikich. Stężenie graniczne odnosi się do przypadków stosowania wysokich dawek leku, np. 3 × 2 g cefepimu.

^{*C} Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny wynika z ich wrażliwości na metycylinę.

^{*D} Wrażliwość paciorkowców typu A, B, C i G może wynikać z ich wrażliwości na benzylopenicylinę.

^{*E} Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem drobnoustroju określono głównie na podstawie danych Pk/Pd i są one niezależne od rozkładu MIC poszczególnych gatunków. Odnoszą się tylko do gatunków niewymienionych w tabeli lub odnośnikach.

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu i pożądana jest wiedza o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć rady ekspertów, jeśli lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność ceftazydymu jest wątpliwa co najmniej w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń.

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Inne paciorkowce (paciorkowce grupy C, F, G)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>

<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki z wrodzoną opornością
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka cefepimu ma przebieg liniowy w zakresie dawek od 250 mg do 2 g (*iv.*). Nie zmienia się to w trakcie leczenia.

Dystrybucja

W tabeli poniżej podano średnie stężenia cefepimu w osoczu u dorosłych mężczyzn po 30 minutach od podania 500 mg, 1 g i 2 g cefepimu w pojedynczej infuzji *iv.*

Średnie stężenia cefepimu w osoczu ($\mu\text{g/ml}$)

Dawka cefepimu	0,5 godz.	1,0 godz.	2,0 godz.	4,0 godz.	8,0 godz.	12,0 godz.
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

W następujących tkankach i płynach ustrojowych: mocz, żółć, płyn śródmiąższowy, płyn otrzewnowy, błona śluzowa oskrzeli, wyrostek robaczkowy i pęcherzyk żółciowy stwierdzono stężenia terapeutyczne wystarczające w przypadku większości zwykle występujących drobnoustrojów. Stężenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Średnie stężenia cefepimu w tkankach ($\mu\text{g/g}$) i płynach ustrojowych ($\mu\text{g/ml}$)

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka i droga podania	Próbka: średni odstęp czasu (godz.)	Średnie stężenie w tkankach ($\mu\text{g/g}$) i płynach ustrojowych ($\mu\text{g/ml}$)	Średnie stężenie w osoczu ($\mu\text{g/ml}$)
Mocz	500 mg <i>iv.</i>	0-4 *	292	4,9**
	1 g <i>iv.</i>	0-4 *	926	10,5**
	2 g <i>iv.</i>	0-4 *	3120	20,1**
Żółć	2 g <i>iv.</i>	9,4	17,8	9,2
Płyn otrzewnowy	2 g <i>iv.</i>	4,4	18,3	24,8
Płyn śródmiąższowy	2 g <i>iv.</i>	1,5	81,4	72,5
Błona śluzowa oskrzeli	2 g <i>iv.</i>	4,8	24,1	40,4
Wrostek robaczkowy	2 g <i>iv.</i>	5,7	5,2	17,8
Pęcherzyk żółciowy	2 g <i>iv.</i>	8,9	11,9	8,5
Płyn mózgowo-rdzeniowy	50 mg/kg <i>iv.</i>	4,0	4,2	16,7
Plwocina	2 g <i>iv.</i>	4,0	7,4	-
Gruzoł krokowy	2 g <i>iv.</i>	1,0	31,5	-

* Próbkę moczu pobrana w ciągu 0-4 godz. po podaniu leku

** Próbkę osocza pobrana 4 godziny po wstrzyknięciu

Średnie stężenia cefepimu w osoczu (O), stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) i stosunek CSF/O*

Czas pobrania próbki (w godzinach po podaniu leku)	Liczba pacjentów	Średnie stężenie w osoczu ($\mu\text{g/ml}$)	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym ($\mu\text{g/ml}$)	Stosunek CSF/O
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* pacjenci w wieku od 3,1 miesiąca do 12 lat (średni wiek 2,6 roku)

Pacjentom z podejrzeniem zakażenia ośrodkowego układu nerwowego podawano cefepim w dawce 50 mg/kg mc. co 8 godzin, w 5-20-minutowej infuzji dożylniej. Od wybranych pacjentów pobrano próbkę osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego w drugim i trzecim dniu leczenia, po około 1/2, 1, 2, 4 i 8 godzinach po zakończeniu infuzji.

Dystrybucja cefepimu do tkanek nie zmienia się po zastosowaniu dawek w zakresie 250 mg–2 g. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18 l. Wiązanie cefepimu z białkami osocza wynosi <16,4% i nie zależy od stężenia cefepimu w surowicy.

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 osób 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród ponad 6400 dorosłych otrzymujących cefepim w badaniach klinicznych, 35% stanowili pacjenci w wieku 65 lat lub więcej, a 16% w wieku 75 lat lub więcej. W badaniach klinicznych, w których u pacjentów 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. 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 ze zdrowymi ochotnikami w młodszym wieku. Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Podanie cefepimu w pojedynczej dawce 1 g nie wpływało na parametry farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki cefepimu, o ile nie współistnieją zaburzenia czynności nerek.

Farmakokinetyka cefepimu nie ulega istotnym klinicznie zmianom u pacjentów z mukowiscydozą.

Zaburzenia czynności nerek

Badania u pacjentów z niewydolnością nerek o różnym nasileniu wykazały istotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek istnieje liniowa zależność pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem kreatyniny.

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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę cefepimu, podawanego w infuzji dożylniej w pojedynczych i wielokrotnych dawkach wynoszących 50 mg/kg mc., badano u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 16 lat. Dawki wielokrotne podawano co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin.

Średnie stężenia cefepimu w osoczu po podaniu dawki początkowej były podobne do stężeń w stanie stacjonarnym. Nieznaczna kumulacja leku obserwowano po podaniu dodatkowych dawek.

Wartości innych parametrów farmakokinetycznych u niemowląt i dzieci po podaniu dawki początkowej i po uzyskaniu stanu stacjonarnego były takie same, niezależnie od schematu dawkowania (co 12 godzin lub co 8 godzin). Nie stwierdzono różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych w zależności od wieku ani od płci.

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

W tabeli powyżej przedstawiono stężenia cefepimu w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) w porównaniu ze stężeniami w osoczu „Średnie stężenia w osoczu (O), stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) i stosunek CSF/O cefepimu”.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne otrzymane z konwencjonalnych badań, dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, badań toksyczności po dawkowaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego ryzyka dla człowieka. Nie prowadzono długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Jak w przypadku większości antybiotyków beta-laktamowych, roztworów cefepimu nie należy mieszać z roztworami zawierającymi metronidazol lub siarczan netylmycyny, z uwagi na niezgodności fizyczne i chemiczne. Jeśli jednak wskazane jest leczenie skojarzone, każdy z tych antybiotyków należy podawać osobno.

Uwaga

Roztwory te są niezgodne z aminofiliną.

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

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiołki

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiołki w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu (sporządzeniu) roztworu

Roztwory cefepimu należy użyć natychmiast po rozpuszczeniu.

Sporządzone roztwory są trwałe przez 2 godziny w temperaturze 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefepime Kabi, 1 g: fiolka zawierająca 1 g cefepimu, o pojemności 15 ml ze szkła typu III lub 20 ml ze szkła typu II, z korkiem z gumy chloro butylowej.

Cefepime Kabi, 2 g: fiolka zawierająca 2 g cefepimu, o pojemności 15 ml ze szkła typu III lub 20 ml ze szkła typu II, z korkiem z gumy chlorobutyłowej.

Wielkości opakowań:

1 fiolka

10 fiolek

50 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem produktu leczniczego zaleca się sprawdzenie, czy roztwór do podawania pozajelitowego nie zawiera widocznych cząstek.

Podczas przechowywania roztwór może zmienić barwę (z bezbarwnej na bursztynowożółtą), co nie wpływa na skuteczność działania produktu leczniczego.

Zgodności

Cefepim jest zgodny z następującymi rozpuszczalnikami i roztworami: 0,9% roztwór chlorku sodu (z 5% roztworem glukozy lub bez), 10% roztwór glukozy, roztwór Ringera (z 5% roztworem glukozy lub bez), mleczan sodu M/6.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu

W celu podania w **bezpośrednim** wstrzyknięciu dożylnym, Cefepime Kabi należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań, 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu, stosując objętości wymienione w poniższej tabeli „Sporządzanie roztworów cefepimu”.

W celu podania w **infuzji** dożylny należy przygotować roztwór cefepimu 1 g lub 2 g analogicznie jak do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego i dodać odpowiednią ilość uzyskanego roztworu do worka zawierającego zgodny farmakologicznie płyn infuzyjny.

Sporządzanie roztworów cefepimu

Dawka i droga podania	Objętość dodawanego rozpuszczalnika (ml)	Przybliżona objętość w fiolece (ml)	Przybliżone stężenie cefepimu (mg/ml)
<i>iv.</i> fiolka 1 g	10	11,4	90
fiolka 2 g	10	12,8	160

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

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

18483, 18484

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

19/07/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19/07/2011