

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime Solufarma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Cefepime Solufarma, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefepime Solufarma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Jedna fiolka zawiera:

- Substancja czynna: 594,5 mg cefepimu dichlorowodorku jednowodnego, co odpowiada 500 mg cefepimu
- Substancje pomocnicze: L-arginina

Cefepime Solufarma, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Jedna fiolka zawiera:

- Substancja czynna: 1189 mg cefepimu dichlorowodorku jednowodnego, co odpowiada 1000 mg cefepimu
- Substancje pomocnicze: L-arginina

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Roztwór po rekonstytucji jest przejrzysty i lekko żółty.

pH (roztwór zawierający 100 mg cefepimu na 1 ml wody): 4.0 - 6.0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież

Do leczenia zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje chorobotwórcze wrażliwe na cefepim:

- ciężkie zapalenie płuc;
- powikłane zakażenie układu moczowego;
- zakażenie w obrębie jamy brzusznej włącznie z zapaleniem otrzewnej: zalecana jest terapia skojarzona dodatkowymi antybiotykami, z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka dla pacjenta i spodziewanych lub zidentyfikowanych drobnoustrojów, jeśli konieczne;
- zakażenie dróg żółciowych (pęcherzyka żółciowego i przewodu żółciowego);
- leczenie pacjentów z bakteriami, która powiązana jest lub podejrzewa się, że jest związana z którymkolwiek z wymienionych wyżej zakażeń;
- leczenie pacjentów z umiarkowaną (granulocyty obojętnochłonne $\leq 1000/\text{mm}^3$) lub ciężką (granulocyty obojętnochłonne $\leq 500/\text{mm}^3$) neutropenią z gorączką, kiedy podejrzewa się zakażenie bakteryjne. U pacjentów z neutropenią z wysokim ryzykiem ciężkich zakażeń (takich jak: pacjenci po niedawno przebytej transplantacji szpiku kostnego, pacjenci z początkowym niedociśnieniem, kiedy istnieje podejrzenie chorób krwi, lub ciężkiej albo długotrwałej neutropenii) monoterapia przeciwbakteryjna może być nieodpowiednia.

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cefepimu w monoterapii u tych pacjentów. Zalecane jest leczenie skojarzone z aminoglikozydami lub glikopeptydami, z uwzględnieniem profilu ryzyka dla pacjenta.

Dzieci

Leczenie zakażeń wywołanych przez drobnoustroje chorobotwórcze wrażliwe na cefepim:

- ciężkie zapalenie płuc
- powikłane zakażenia układu moczowego
- bakteryjne zapalenie opon mózgowych
- leczenie pacjentów z umiarkowaną (granulocyty obojętnochłonne $\leq 1000/\text{mm}^3$) lub ciężką (granulocyty obojętnochłonne $\leq 500/\text{mm}^3$) neutropenią z gorączką, spowodowaną prawdopodobnie przez zakażenie bakteryjne. U pacjentów z neutropenią z wysokim ryzykiem ciężkich zakażeń (takich jak: pacjenci po niedawno przebytej transplantacji szpiku kostnego, pacjenci z początkowym niedociśnieniem, kiedy istnieje podejrzenie chorób krwi, lub ciężkiej albo długotrwałej neutropenii) monoterapia przeciwbakteryjna może być nieodpowiednia. Brak jest jednak wystarczających danych dotyczących stosowania cefepimu w monoterapii u tych pacjentów. Zalecane jest leczenie skojarzone z antybiotykiem z grupy aminoglikozydów lub glikopeptydów, z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka dla pacjenta.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cefepime Solufarma można podawać dożylnie (i.v) lub domięśniowo (i.m).

Po rekonstytucji roztwór jest bezbarwny do koloru żółto-brązowego.

Dawka i droga podania zwykle różnią się w zależności od nasilenia zakażenia, czynności nerek i ogólnego stanu pacjenta.

Podanie dożylnie jest preferowane u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, głównie zagrażającymi życiu pacjenta zwłaszcza, jeśli wystąpi wstrząs septyczny.

W przypadku bezpośredniego podania dożylnego, końcowy roztwór należy wstrzykiwać bezpośrednio do żyły w ciągu 3 do 5 minut lub wstrzykiwać do zestawu do podawania, podczas gdy pacjentowi podaje się dożylnie odpowiedni rozpuszczalnik.

W przypadku podania dożylnego we wlewie końcowy roztwór należy podawać w ciągu około 30 minut.

W Tabeli 1 przedstawiono wytyczne dotyczące dawkowania cefepimu u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z prawidłową czynnością nerek.

TABELA 1

Dorośli i dzieci o masie ciała >40 kg z prawidłową czynnością nerek*

Nasilenie zakażenia	Dawka i droga podania	Przerwa między dawkami
Ciężkie zakażenia:	2 g (i.v)	12 godzin
Bardzo ciężkie zakażenia (zagrażające życiu):	2 g (i.v)	8 godzin

*Długość leczenia zwykle wynosi od 7 do 10 dni.

Cięższe zakażenia mogą wymagać dłuższego leczenia. W empirycznym leczeniu gorączki neutropenicznej czas ten powinien wynosić 7 dni lub do ustąpienia neutropenii.

U pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg zalecane jest dawkowanie wskazane dla dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek; u pacjentów z

zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Dorośli z niewydolnością nerek:

Dawkę cefepimu należy dostosować, aby zrekompensować wolniejsze wydalenie przez nerki. U dorosłych pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek zalecana początkowa dawka cefepimu powinna być taka sama jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana dawka podtrzymująca powinna być zgodna z instrukcją zawartą w poniższej tabeli.

Jeśli dostępne są tylko wartości kreatyniny w surowicy, do obliczenia klirensu kreatyniny można użyć wzoru (Cockcroft i Gault). Stężenie kreatyniny w surowicy powinno odzwierciedlać stabilny stan czynności nerek:

Mężczyzna: Klirens kreatyniny (ml/min) = [masa ciała (kg) x (140 - wiek)] / [72 x kreatynina w surowicy (mg/dl)]

Kobieta: 0,85 x wartość obliczona ze wzoru dla mężczyzn

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecane dawki podtrzymujące			
> 50	Zwykła dawka, brak dostosowania dawki			
	2 g, 3x dziennie	2 g, 2x dziennie	1 g, 2x dziennie	500 mg, 2x dziennie
30 to 50	2 g, 2x dziennie	2 g, 1x dziennie	1 g, 1x day	500 mg, 1x dziennie
11 to 29	2 g, 1x dziennie	1 g, 1x dziennie	500 mg, 1x dziennie	500 mg, 1x dziennie
< 10	1 g, 1x dziennie	500 mg, 1x dziennie	250 mg, 1x dziennie	250 mg, 1x dziennie
Hemodializy*	500 mg, 1x dziennie	500 mg, 1x dziennie	500 mg, 1x dziennie	500 mg, 1x dziennie
* Modele farmakokinetyczne wskazują, że u tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie otrzymujących cefepim dawka nasycająca wynosi 1 gram w pierwszym dniu leczenia, a następnie 500 mg na dobę w leczeniu wszystkich zakażeń, z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, przy której dawka wynosi 1 gram na dobę. W dniach, kiedy pacjent jest dializowany cefepim należy podawać po jej zakończeniu. Cefepime należy podawać, o ile to możliwe, codziennie o tej samej porze.				

Pacjenci dializowani:

U pacjentów poddawanych hemodializie, w ciągu 3 godzin dializy wydane jest z organizmu około 68% całkowitej ilości cefepimu. U pacjenta wykonującego ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową cefepim można podawać w dawkach zalecanych pacjentom z prawidłową czynnością nerek, tj. 500 mg, 1 g lub 2 g, w zależności od ciężkości zakażenia, ale z przerwami 48 godzin między dawkami.

Dzieci z prawidłową czynnością nerek

U dziecka zwykle zalecana dawka to:

- Zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych: Dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy i masie ciała ≤ 40 kg: 50 mg/kg, co 12 godzin przez 10 dni; w cięższych zakażeniach należy zachować 8-godzinną przerwę między dawkami.
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej: Dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy i masie ciała ≤ 40 kg: 50 mg/kg, co 8 godzin przez 7 do 10 dni.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Cefepime Solufarma u pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone.

Pomimo doświadczenia uzyskanego z dawką 50 mg/kg, dane z modeli farmakokinetycznych uzyskanych u dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy sugerują, że dawkę 30 mg/kg podawaną co 12 lub 8 godzin u dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy, można uznać za odpowiednią. Należy uważnie monitorować podawanie produktu Cefepime Solufarma tym pacjentom.

U dzieci i młodzieży o masie ciała > 40 kg można zastosować dawkę wskazaną dla dorosłych. W przypadku pacjentów w wieku powyżej 12 lat i masie ciała ≤ 40 kg stosuje się dawkowanie jak u młodszych pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg. Dawka pediatryczna nie powinna przekraczać dawki dla dorosłych (2 g co 8 godzin). Doświadczenie w podawaniu domięśniowym u dzieci jest ograniczone.

Dzieci z niewydolnością nerek

Ponieważ nerki są główną drogą wydalania cefepimu, u dzieci z niewydolnością nerek należy dostosować dawkę. Dawka 50 mg/kg u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat i dawka 30 mg/kg u dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy jest porównywalna z dawką 2 g u dorosłych.

Zaleca się taką samą przerwę między dawkami lub takie samo zmniejszenie dawki, jak wskazano dla osoby dorosłej z niewydolnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Cefepime Solufarma jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja nadwrażliwości na cefepim, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne cefalosporyny albo inne antybiotyki beta-laktamowe (takie jak penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku każdego z antybiotyków beta-laktamowych, podczas stosowania cefepimu notowano 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 produkty lecznicze.

Cefepime Solufarma należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub skłonnością do alergii w wywiadzie. Po podaniu pierwszej dawki należy uważnie obserwować stan pacjenta. W razie wystąpienia reakcji alergicznej leczenie produktem Cefepime Solufarma należy natychmiast przerwać.

Poważne reakcje nadwrażliwości mogą wymagać podania epinefryny i innych terapii wspomagających.

Działanie przeciwbakteryjne cefepimu

Ze względu na względnie ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego, cefepim nie jest odpowiednim antybiotykiem w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już znany i wiadomo, że jest wrażliwy lub przypuszcza się, że najbardziej prawdopodobny patogen (patogeny) będzie wrażliwy na działanie cefepimu (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, dawkę produktu Cefepime Solufarma należy zmodyfikować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania.

Ze względu na to, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, standardowe dawkowanie może spowodować duże i długotrwale utrzymujące się stężenie antybiotyku w surowicy, dawkę podtrzymującą cefepimu u tych pacjentów należy zmniejszyć.

Dalsze dawkowanie zależy od nasilenia zaburzeń czynności nerek, ciężkości zakażenia i wrażliwości patogenów (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Po wprowadzeniu cefepimu do obrotu opisywano ciężkie działania niepożądane: przemijającą encefalopatię (zaburzona świadomość ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (również niedrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). W większości przypadków działania te występowały u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących Cefepime Solufarma w dawkach większych niż zalecane.

Objawy toksycznego działania na układ nerwowy ustępowały na ogół po przerwaniu leczenia i (lub) po hemodializie, ale zdarzały się również przypadki zakończone zgonem.

Bieguna związana z zakażeniem Clostridium difficile

W czasie stosowania niemal wszystkich antybiotyków, także Cefepime Solufarma, obserwowano wystąpienie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD), o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których wystąpi biegunka po leczeniu antybiotykiem. Konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu, gdyż przypadki CDAD opisywano do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia antybiotykami. W razie potwierdzenia lub podejrzenia o CDAD należy przerwać terapię antybiotykową, która nie jest skierowana przeciwko *Clostridium difficile*.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie Cefepime Solufarma może prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. W tym przypadku należy podjąć odpowiednie postępowanie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Cefepim wydany jest przede wszystkim przez nerki, w związku z czym u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek ryzyko reakcji toksycznych może być zwiększone. Ponieważ u osób w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek, dawkowanie powinno być starannie dobierane, a czynność nerek kontrolowana (patrz punkt 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną funkcją nerek, którzy otrzymali standardową dawkę cefepimu, opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych, włącznie z przemijającą encefalopatią (zaburzenia świadomości ze splątaniem, halucynacje, osłupienie, śpiączka), drgawki miokloniczne, napady drgawek (włącznie z bezdrgawkowym stanem padaczkowym), i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8).

Nieprawidłowości w testach diagnostycznych

U pacjentów leczonych cefepimem opisano dodatni wynik testu Coombsa, bez cech hemolizy. Może on także powodować fałszywie dodatni wynik oznaczenia stężenia glukozy w moczu metodą redukcji miedzi (należy zastosować metodę enzymatyczną).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się monitorowanie czynności nerek podczas leczenia produktem leczniczym Cefepime Solufarma, jeśli podawane są inne leki o działaniu nefrotoksycznym (tj. aminoglikozydy i silne leki moczopędne).

Jednoczesne leczenie antybiotykami bakteriostatycznymi może wpływać na działanie antybiotyków beta-laktamowych.

Cefalosporyny mogą nasilać działanie antykoagulantów kumaryny.

Interakcja z testami diagnostycznymi

U pacjentów otrzymujących Cefepime Solufarma zaobserwowano dodatni wynik testu Coombsa bez dowodów na hemolizę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania Cefepime Solufarma u ciężarnych kobiet nie zostało ustalone i brak jest wystarczających i dobrze skontrolowanych badań na tej grupie pacjentów.

Badania na zwierzętach nie wskazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Cefepim przenika barierę łożyskową. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cefepime Solufarma w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Cefepim przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich ilościach, dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Badania reprodukcji prowadzone u zwierząt nie wykazały żadnego wpływu na płodność. Nie ma jednak danych określających wpływ cefepimu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak możliwe działania niepożądane, takie jak zaburzenia świadomości, zawroty głowy, stan splątania lub omamy, mogą zmienić zdolność wykonywania tych czynności (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Cefepime Solufarma (N=5598) najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy żołądkowo-jelitowe i reakcje nadwrażliwości. Poniżej wymieniono działania niepożądane uważane za zdecydowanie, możliwe lub prawdopodobnie związane z cefepimem.

Działania niepożądane określono w zależności od częstości występowania: [Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane przedstawiono w malejącej kolejności w zależności od nasilenia w każdej klasie częstości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Określenie wg MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżycy jamy ustnej, zapalenie pochwy
	Rzadko	Drożdżycy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, eozynofilia
	Niezbyt często	Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna ^a , niedokrwistość hemolityczna ^a , agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
	Nieznana	Wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Stan splątania, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Drgawki, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Nieznana	Śpiączka, stupor, encefalopatia, zaburzona świadomość, drgawki miokloniczne
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
	Rzadko	Rozszerzenie naczyń krwionośnych
	Nieznana	Krwotok ^a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, nudności, wymioty
	Rzadko	Ból brzucha, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Rumień, pokrzywka, świąd
	Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ^a , zespół Stevensa-Johnsona ^a , rumień wielopostaciowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Nieznana	Niewydolność nerek, nefropatia toksyczna ^a
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Świąd narządów płciowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Gorączka, stan zapalny w miejscu infuzji
	Rzadko	Dreszcze
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Dodatni odczyn Coombsa
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny
	Nieznana	Fałszywie dodatni wynik testu wskazujący na glukozurię ^a

*Działania niepożądane, które wystąpiły również podczas stosowania innych antybiotyków z grupy cefalosporyn.

Profil bezpieczeństwa cefepimu u niemowląt i dzieci jest podobny jak u dorosłych.

Podobnie jak w przypadku innych leków z klasy cefalosporyn, zgłaszano encefalopatię (zaburzenia świadomości, w tym splątanie, omamy, otępienie i śpiączkę), drgawki, mioklonie i (lub) niewydolność nerek. Większość przypadków wystąpiła u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymali dawki cefepimu większe niż zalecane (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, zgłaszano anafilaksję, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, przemijającą leukopenię, neutropenię, agranulocytozę i trombocytopenię.

Podczas badań klinicznych zmiany w wynikach badań laboratoryjnych były przemijające u pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi. Zmiany, które wystąpiły z częstością od 1% do 2% (z wyjątkiem przypadków, gdy wskazano inną częstość) stanowiły: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3,6%), aminotransferaza asparaginianowa (2,5%), fosfataza zasadowa, bilirubina całkowita, anemia, eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego i częściowej tromboplastyny (2,8%) oraz dodatni wynik testu Coombsa bez hemolizy (18,7%). Przejściowe wzrosty uremii, stężenia kreatyniny w surowicy i trombocytopenii obserwowano u 0,5% do 1% pacjentów. Obserwowano przemijającą leukopenię i neutropenię (< 0,5%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania obejmują encefalopatię, drgawki miokloniczne oraz napady drgawek.

Leczenie

W przypadku ciężkiego przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, hemodializa może być skuteczna w eliminacji cefepimu z organizmu. Zastosowanie dializy otrzewnowej nie jest przydatne. Przypadkowe przedawkowanie może wystąpić przy podaniu dużych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności

nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciwbakteryjne. Cefalosporyny. Cefalosporyny czwartej generacji.
Kod ATC: J01DE01

Mechanizm działania

Cefepim jest antybiotykiem bakteriobójczym o szerokim spektrum działania, działającym przeciwko szerokiej gamie bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, w tym wielu szczepom opornym na aminoglikozydy czy cefalosporyny trzeciej generacji.

Jest wysoce odporny na hydrolizę wywołaną przez większość beta-laktamaz. Ma zmniejszone powinowactwo do beta-laktamaz zmienionych przez chromosomy i szybko przenika do komórek bakterii Gram-ujemnych.

Zależność między farmakokinetyką i farmakodynamiką

Działanie przeciwbakteryjne zależy od czasu, w którym stężenie wolnego leku w surowicy/moczu przekracza minimalne stężenie hamujące (MIC).

Mechanizm oporności

Oporność na cefepim może opierać się na jednym lub kilku mechanizmach:

- Hydroliza przez beta-laktamazy. Cefepim jest stabilny wobec większości beta-laktamaz zmienionych przez plazmidy i przez chromosomy, ale może być skutecznie hydrolizowany przez niektóre beta-laktamazy o szerokim spektrum, obecne głównie u *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* oraz przez enzymy zmieniane przez chromosomy.
- Zmniejszone powinowactwo białka wiążącego penicylinę (ang. penicillin-binding proteins –PBPs) do cefepimu. Oporność *Streptococcus pneumoniae* i innych paciorkowców wywołane mutacją PBPs; oporność gronkowców na metycylinę spowodowana wytwarzaniem dodatkowych PBPs o zmniejszonym powinowactwie do cefepimu.
- Nieprzepuszczalna błona zewnętrzna.
- Pompy efluksowe usuwające lek.

W każdej ścianie komórkowej może występować jednocześnie więcej niż jeden mechanizm oporności. W zależności od obecnego mechanizmu/mechanizmów może wystąpić krzyżowa oporność na kilka lub wszystkie inne beta-laktamy i (lub) leki przeciwbakteryjne innego typu.

Podczas leczenia może rozwinąć się oporność na następujące gatunki: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (w szczególności *P. aeruginosa*), *Morganella* i *Serratia*.

Krytyczne wartości stężeń (stężenia graniczne)

Krytyczne wartości stężeń do rozróżnienia wrażliwych (ang. susceptible (S)) od opornych (ang. resistant (R)) patogenów, zgodnie z EUCAST (2017-03-10) to:

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
Krytyczne wartości stężenia niezależnie od gatunku	$S \leq 4 \text{ mg/l}$	$R > 8 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp</i>	$S \leq 8 \text{ mg/l (a)}$	$R > 8 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0.25 \text{ mg/l}$	$R > 0,25 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 4 \text{ mg/l}$	$R > 4 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococci A, B, C and G</i>	(b)	(b)
<i>Staphylococcus</i>	(c)	(c)

a) Stężenie graniczne dotyczą leczenia wysokimi dawkami (2 g 3 razy na dobę)

b) Na podstawie krytycznej wartości stężenia penicyliny benzylowej.

c) Na podstawie krytycznej wartości stężenia metycyliny.

Częstość występowania oporności pewnych gatunków może zmieniać się z upływem czasu i być różna w różnych rejonach geograficznych. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć specjalistycznej opinii, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność cefepimu w niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Bakterie zwykle wrażliwe	
Gram-dodatnie tlenowe	<i>Staphylococcus aureus</i> i inne gronkowce koagulazo-ujemne, w tym szczepy wytwarzające beta-laktamazę <i>Streptococci</i> <i>Pneumococci</i>
Gram-ujemne tlenowe	<i>Acinetobacteria spp</i> <i>Aeromonas spp</i> <i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacteriae spp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> w tym szczepy produkujące beta-laktamazę <i>Klebsiella spp</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> w tym szczepy produkujące beta-laktamazę <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus spp</i> <i>Providencia spp</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Serratia spp</i>

Gatunki z nabytą opornością	
Gram-dodatnie tlenowe	<i>Enterococos spp</i> <i>Listeria spp</i>
Gram-ujemne tlenowe	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella spp</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Beztlenowe	Bakterie beztlenowe w tym <i>Bacteroides</i> i <i>Clostridium difficile</i>
Inne mikroorganizmy	<i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cefepime Solufarma podany domięśniowo (im.) jest całkowicie wchłaniany.

Dystrybucja

Średnie stężenia cefepimu w osoczu obserwowane u dorosłego mężczyzny po pojedynczym wlewie dożylnym (30 minut) lub po wstrzyknięciu domięśniowym dawek 500 mg, 1 g i 2 g zestawiono w Tabeli 3; w Tabeli 4 przedstawiono średnie stężenia w tkankach i płynach biologicznych. Po podaniu domięśniowym cefepim jest całkowicie wchłaniany.

TABELA 3
Średnie stężenia cefepimu w osoczu (µg /ml)

Dawka	0,5 godziny	1 godzina	2 godziny	4 godziny	8 godzin	12 godzin
0,5 g iv.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g iv.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g iv.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
0,5 g im.	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g im.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g im.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Stężenia cefepimu w określonych tkankach i płynach biologicznych przedstawiono w Tabeli 4.
Wiązanie cefepimu z białkami surowicy wynosi średnio 16,4% i jest niezależne od stężenia w surowicy.

TABELA 4
Średnie stężenia cefepimu w osoczu w różnych tkankach ciała i płynach biologicznych (mikrogramy/g)

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka cefepimu	Średni czas po pobraniu próbki (godz.)	Średnie stężenie cefepimu w płynach i tkankach (µg/ml)
Mocz	0,5 g (iv.)	0 – 4	292
	1 g (iv.)	0 – 4	926
	2 g (iv.)	0 – 4	3120
Żółć	2 g (iv.)	9,4	17,8
Płyn otrzewnowy	2 g (iv.)	4,4	18,3
Płyn śródmiąższowy (pęcherz)	2 g (iv.)	1,5	81,4
Błona śluzowa oskrzeli	2 g (iv.)	4,8	24,1
Plwocina	2 g (iv.)	4,0	7,4
Gruzoł krokowy	2 g (ev.)	1, 0	31,5
Wyrostek robaczkowy	2 g (ev.)	5,7	5,2
Pęcherzyk żółciowy	2 g (ev.)	8,9	11,9

Metabolizm

Cefepim jest metabolizowany do N-metylopirolidyny, która jest szybko przekształcona w N-tlenek N-metylopirolidyny. Około 85% podanej dawki stwierdzono w moczu w postaci niezmienionej. W moczu stwierdzane są wysokie stężenia cefepimu w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalone jako N-metylopirolidyna, 6,8% w postaci N-tlenku, a 2,5% – w postaci epimeru cefepimu.

Wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji cefepimu wynosi 2 godziny i nie zmienia się w przedziale dawek między 250 mg do 2 g. Nie obserwowano kumulacji leku u osób zdrowych, które otrzymały dawki 2 g dożylnie co 8 godzin przez okres do 9 dni. Średni czas wydalania wynosi 120 ml/min, a średni klirens nerkowy cefepimu wynosi 110 ml/min. Cefepim zostaje zatem niemal całkowicie wydany przez nerki, przede wszystkim w procesie przesączania kłębuszkowego.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony u pacjentów z kilkustopniową niewydolnością nerek, dlatego zaleca się dostosowanie dawki.

Zaburzenia wątroby

U pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby, po podaniu dawki wynoszącej 1 g, farmakokinetyka pozostaje niezmieniona. Dlatego nie istnieje potrzeba modyfikowania dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w wieku ≥ 65 lat, którym podano dożylnie (i.v) jednorazową dawkę cefepimu wynoszącą 1 g, stwierdzano zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) i zmniejszenie klirensu nerkowego w porównaniu z dorosłymi w młodszym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się modyfikowanie dawkowania, jeśli funkcja nerek jest zaburzona (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Z ponad 6400 dorosłych pacjentów leczonych cefepimem w badaniach klinicznych, 35% było w wieku powyżej 65 lat, a 16% w wieku powyżej - 75 lat. W badaniach klinicznych skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku, otrzymujących dawki zalecane dla dorosłych, były porównywalne do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dorosłego pacjenta, chyba że pacjent miał niewydolność nerek. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy w porównaniu z młodszymi osobami. W przypadku zaburzenia czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkty 4.2).

Dzieci

Badano farmakokinetykę cefepimu u pacjentów w wieku od 2,1 miesiący do 11,2 lat, którym podano dawki jednorazowe i wielokrotne, podając 50 mg/kg dożylnie (i.v), lub we wstrzyknięciu domięśniowym (i.m). Przy wielokrotnym podawaniu dawka ta była stosowana co 8 lub 12 godzin przez okres co najmniej 48 godzin. Po dożylnym podaniu jednorazowym całkowity czas wydalania wynosił 3,3 ml/min/kg, a średnia objętość dystrybucji – 0,3 l/kg. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny. W moczu wykrywano 60,4% podanej dawki w stanie niezmienionym, klirens nerkowy wynosił około 2,0 ml/min/kg, co wskazuje na główną drogę eliminacji.

Średnie stężenie cefepimu w osoczu, obserwowane w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym (i.v) wielokrotnych dawek, było podobne jak po pierwszej dawce, gdzie stwierdzono niewielką kumulację.

Po domięśniowym (i.m) podawaniu cefepimu, średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte w stanie stacjonarnym wynosiło około 68 mikrogramów/ml po upływie około 0,75 godziny. Średnie minimalne stężenie po wstrzyknięciu domięśniowym wynosiło 6,0 µg/ml po upływie 8 godzin. Dostępność biologiczna cefepimu po podaniu domięśniowym wynosiła średnio 82%.

Stężenia cefepimu w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) w porównaniu ze stężeniem w osoczu są następujące:

TABELA 5
Średnie stężenia cefepimu w osoczu i PMR u dzieci*

Czas pobierania próbek (godz.)	Liczba pacjentów	Stężenie w osoczu (µg/ml)	Stężenie w PMR (µg/ml)	Stosunek PMR/osocze
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)

*Wiek badanych pacjentów wynosił od 3,1 miesiąca do 12 lat. Pacjenci z podejrzeniem zakażenia OUN byli leczeni cefepimem w dawce 50 mg /kg, podawanym we wlewie dożylnym trwającym od 5 do 20 minut, co 8 godzin. Próbkę osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego pobrano w 2. lub 3. dobie leczenia w czasie zakończenia wlewu dożylnego.

Inne:

Poprawę kliniczną obserwowano po zastosowaniu cefepimu w leczeniu ostrych zaostrzeń dolegliwości płucnych u pacjentów z mukowiscydą. Farmakokinetyka cefepimu nie zmieniła się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 1 g oraz u pacjentów z mukowiscydą. W tej populacji nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Cefepime Solufarma.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w kierunku kancerogennego działania cefepimu. Badania *in vitro* i *in vivo* nie wskazują, na genotoksyczne działanie cefepimu. Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina (około 707 mg L-argininy na 1 g cefepimu)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na niezgodności fizyczno-chemiczne cefepimu nie należy stosować z metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną, tobramycyną lub netylmycyną. Jeśli jednak wskazane jest jednoczesne podanie któregoś z tych antybiotyków z Cefepime Solufarma, należy je podać osobno.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór, do rekonstytucji którego zastosowano *sterylną wodę do wstrzykiwań* lub *0,9% roztwór chlorku sodu* wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność w temperaturze 25°C przez 12 godzin lub alternatywnie w temperaturze od 2°C do 8°C przez 3 dni.

Roztwór, do rekonstytucji którego zastosowano *5% roztwór dekstrozy* wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność w temperaturze 25°C przez 12 godzin.

Nie przeprowadzono badania stabilności z wykorzystaniem rozcieńczalników wymienionych poniżej, dlatego roztwór do wstrzykiwań należy zużyć natychmiast po rekonstytucji, a roztwory przeznaczone do infuzji i.m./i.v. należy natychmiast dodać do płynu do infuzji i.m./i.v.

Cefepime Solufarma, 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

- Woda do wstrzykiwań (luzem)
- Płyn Ringera
- 10% roztwór dekstrozy
- 6-o molowy roztwór mleczanu sodu

Cefepime Solufarma, 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

- 0,5% chlorowodorku lidokainy, do wstrzykiwań
- 1% chlorowodorku lidokainy, do wstrzykiwań
- 10% roztwór dekstrozy
- Sterylna bakteriostatyczna woda do wstrzykiwań z parabenami
- Sterylna bakteriostatyczna woda do wstrzykiwań z alkoholem benzylovym
- 1/6-o molowy mleczan sodu, do wstrzykiwań
- 5% glukoza i 0,9% chlorek sodu, do wstrzykiwań
- Płyn Ringera z mleczanami i 5% glukoza, do wstrzykiwań

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwarcia/rekonstytucji/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zakażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli roztwór nie został zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefepime Solufarma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji znajduje się w formowanej fiolce o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła (typu I), z szarym korkiem zabezpieczającym (typu 1) o wymiarach 20 mm z gumy bromobutyłowej z aluminiowym wieczkiem typu „flip-off” oraz żółtym polipropylenowym dyskiem w tekturowym pudełku.

Cefepime Solufarma, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji znajduje się w formowanej fiolce o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła (typu I), z szarym korkiem zabezpieczającym (typu 1) o wymiarach 20 mm z gumy bromobutyłowej z aluminiowym wieczkiem typu „flip-off” oraz białym polipropylenowym dyskiem w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 50 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podanie dożylnie (i.v)

Do bezpośredniego podania dożylnego produkt leczniczy Cefepime Solufarma należy rozpuścić w 10 mL wody do wstrzykiwań, w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% dekstrozie.

Otrzymany roztwór można wstrzykiwać bezpośrednio do żyły w ciągu 3-5 minut lub wstrzykiwać w zestawie do podawania, podczas gdy kompatybilny rozpuszczalnik podawany jest pacjentowi dożylnie.

Produkt leczniczy można również podawać przez linie perfuzyjne lub w ciągłym wlewie dożylnym, podczas gdy pacjent otrzymuje dożylnie zgodny płyn. W przypadku infuzji lek należy wstrzykiwać przez około 30 minut.

Podanie domięśniowe (i.m)

Cefepime Solufarma 500 mg należy rozcieńczyć z 1,5 ml wody do wstrzykiwań lub z 0,5% (lub 1%) roztworem chlorowodoru lidokainy.

Cefepime Solufarma 1000 mg należy rozcieńczyć z 3 ml wody do wstrzykiwań lub z 0,5% (lub 1%) roztworem chlorowodoru lidokainy.

Cefepime Solufarma jest kompatybilny z następującymi roztworami: 0,9% roztwór chlorku sodu (z 5% dekstrozą lub bez), 5% dekstroza, 10% dekstroza, płyn Ringera z mleczanami (z 5% dekstrozą lub bez), M/6 roztworem mleczanu, do uzyskania stężeń od 1 do 40 mg/mL.

Cefepime Solufarma może być podawany jednocześnie z innymi antybiotykami lub innymi lekami, pod warunkiem, że nie są one zmieszane w tej samej strzykawce z płynem perfuzyjnym i nie jest podany w to samo miejsce wstrzyknięcia.

Podobnie jak inne cefalosporyny, roztwór produktu leczniczego Cefepime Solufarma może zabarwić się po rekonstytucji na lekko żółty kolor, ale nie oznacza to osłabienia działania cefepimu.

Wszelkie pozostałości roztworu antybiotyku oraz wszystkie materiały użyte do podania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solufarma Produtos Farmacêuticos, Lda.
Av. Bombeiros Voluntários, n.º 146, 1º
2765- 201 Estoril
Portugalia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cefepime Solufarma, 500 mg:

Cefepime Solufarma, 1000 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO