

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алфацеф 1 g прах за инжекционен разтвор
Alphacef 1 g powder for solution for injection
Алфацеф 2 g прах за инжекционен разтвор
Alphacef 2 g powder for solution for injection

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140246 / 47
Разрешение №	BG/MKI/Pr-48388-2
Добро време №	04-11-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Алфацеф 1 g съдържа 1 g цефепим (*cefepime*) като цефепимов дихидрохлорид монохидрат (*cefepime dihydrochloride monohydrate*).

Всеки флакон Алфацеф 2 g съдържа 2 g цефепим (*cefepime*) като цефепимов дихидрохлорид монохидрат (*cefepime dihydrochloride monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.
Бял до светло жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Възрастни

Алфацеф е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни на цефепим шамове на определени микроорганизми:

- инфекции на долните дихателни пътища (пневмония, бронхит);
- инфекции на пикочните пътища (неусложнени и усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит);
- инфекции на кожата и меките тъкани;
- интраабдоминални инфекции (перитонит, инфекции на жлъчните пътища);
- гинекологични инфекции;
- лечение на пациенти с бактериемия, която се появява във връзка с или се подозира, че е свързана с някоя от посочените по-горе инфекции;
- емпирично лечение при пациенти с фебрилна неутропения;

Цефепим като монотерапия е показан за емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения. При пациенти с висок риск от тежки инфекции (например пациенти, които скоро са претърпели трансплантация на костен мозък, пациенти с хипотония, пациенти с подлежащо злокачествено хематологично заболяване или пациенти с тежка или продължителна неутропения), антимикробната монотерапия може да е неподходяща. Няма достатъчно данни в подкрепа на ефикасността на цефепим като монотерапия при тези пациенти (вижте точка 5.1).

- профилактична антимикробна терапия при пациенти, които подлежат на хирургични процедури (вижте точка 5.1).

Педиатрична популация



Алфацеф е показан при деца над 2-месечна възраст за лечение на инфекции, причинени от чувствителни на цефепим патогени:

- пневмония;
- инфекции на кожата и меките тъкани;
- инфекции на пикочните пътища (неусложнени и усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит);
- лечение на пациенти с бактериемия, която се появява във връзка с или се подозира, че е свързана с някоя от посочените по-горе инфекции;
- цефепим като монотерапия е показан за емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения. При пациенти с висок риск от тежки инфекции (например пациенти, които скоро са претърпели трансплантация на костен мозък, пациенти с хипотония, пациенти с подлежащо злокачествено хематологично заболяване или пациенти с тежка или продължителна неутропения), антимикробната монотерапия може да е неподходяща. Няма достатъчно данни в подкрепа на ефикасността на цефепим като монотерапия при тези пациенти (вижте точка 5.1).
- бактериален менингит.

С цел установяване на възможните причинители, когато е възможно трябва да се изолират култури и да се направи антибиограма. Емпирично лечение с Алфацеф може да бъде започнато преди получаване на резултатите от тези изследвания, но след като тези резултати са получени, лечението трябва да се адаптира в съответствие с тях. Поради своя широк спектър и бактерицидна активност срещу грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми Алфацеф може да се прилага като самостоятелен агент преди установяване на причинителя и неговата чувствителност към цефепим (вижте точка 5.1). При пациенти с висок риск от смесени аеробни-анаеробни инфекции, особено ако микроорганизмът не е чувствителен към цефепим се препоръчва началното лечение да бъде започнато съвместно с антианаеробни лекарства дори преди установяване на точния причинител на инфекцията. След получаване на резултатите от изследването, комбинираното лечение с Алфацеф и другите антибиотици може да не е необходимо.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката и начинът на приложение зависят от типа и тежестта на инфекцията, бъбречната функция и общото състояние на пациента. Алфацеф може да се прилага интравенозно или като дълбока интрамускулна инжекция. Подготовката на разтворите на Алфацеф е описана в Таблица 1.

Таблица 1 Приготвяне на разтвори Алфацеф

Флакони с единична доза за интравенозно (IV)/ интрамускулно (IM) приложение	Обем на прибавения разтворител (mL)	Приблизителен обем във флакона (mL)	Приблизителна концентрация на цефепим (mg/mL)
IV			
Съдържание на флакона 1 g	10	11,4	90
Съдържание на флакона 2 g	10	12,8	160
IM			
Съдържание на флакона 1 g	3	4,4	230



Интравенозно приложение

Интравенозното приложение е за предпочитане при пациенти с тежки или животозастрашаващи инфекции, особено ако съществува опасност от шок.

За директно интравенозно приложение на Алфацеф, прахът се разтваря както е препоръчано в стерилна вода за инжекции, в 5% разтвор на глюкоза или в 0,9% обикновен физиологичен разтвор в съответствие с Таблица 1. Готовият разтвор трябва да бъде инжектиран директно във вената за период от три до пет минути. Алтернативно, инжекцията може да бъде поставена в инфузионната система докато пациентът получава съвместим интравенозен разтвор (вижте точка 6.2).

За продължителна интравенозна инфузия разтворете Алфацеф както е препоръчано (по същия начин както за директна интравенозна инжекция) и добавете подходящо количество от получения разтвор към интравенозен контейнер, съдържащ някоя от съвместимите интравенозни течности (вижте точка 6.2). Полученият разтвор трябва да бъде приложен в рамките на приблизително 30 минути.

Интрамускулно приложение

Алфацеф трябва да бъде разтворен в един от следните разтворители в съответствие с препоръките в Таблица 1: вода за инжекции, 0,9% обикновен физиологичен разтвор, 5% разтвор на глюкоза или бактериостатична вода за инжекции (с бензилов алкохол или парабени) и да бъде приложен като дълбока интрамускулна инжекция в голям мускул (като горния външен квадрат на седалищните мускули).

Въпреки че Алфацеф може да се разтвори в 0,5% или 1,0% разтвор на лидокаин хидрохлорид, обичайно това не е необходимо, тъй като цефепим не причинява или причинява лека болка при интрамускулно приложение.

Препоръки при дозиране

Възрастни и юноши с телесно тегло над 40 kg

Препоръките за дозиране при възрастни и юноши с телесно тегло над 40 kg с нормална бъбречна функция са предоставени по-долу в Таблица 2.

Таблица 2 Препоръчителен режим на дозиране при деца и юноши с телесно тегло над 40 kg с нормална бъбречна функция.*

Тежест на инфекцията	Дозировка и начин на приложение	Дозов интервал
Лека до умерена по тежест инфекция на пикочните пътища	500 mg-1 g IV или IM	На всеки 12 часа
Лека до умерена по тежест инфекция (с изключение на инфекции на пикочните пътища)	1 g IV или IM	На всеки 12 часа
Тежка инфекция	2 g IV	На всеки 12 часа
Много тежка или животозастрашаваща инфекция	2 g IV	На всеки 8 часа

*Оптималната продължителност на лечението е 7 – 10 дни. При тежки инфекции може да е необходима по-продължителна терапия. При фебрилна неутропения продължителността на лечението не трябва да бъде по-малко от 7 дни до преодоляване на неутропенията.

Профилактика в интраабдоминалната хирургия (възрастни)

Единична интравенозна доза от 2 g Алфацеф, приложена като 30-минутна инфузия 60 минути преди процедурата; последвана от интравенозно приложение



метронидазол. Дозата метронидазол трябва да бъде разтворена и приложена в съответствие с официалната кратка характеристика на продукта. Тъй като Алфацеф и метронидазол са несъвместими, двата агента не бива да бъдат прилагани съвместно (вижте точка 6.2). Преди инфузията с метронидазол се препоръчва инфузионната тръба да бъде промита със съвместима течност. Ако процедурата продължава повече от 12 часа, дозата Алфацеф трябва да бъде повторена след 12 часа, но без да се повтаря дозата метронидазол.

Пациенти с увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция дозата на цефепим трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавната скорост на бъбречно елиминиране.

Препоръчителната начална доза на цефепим при лека до умерена бъбречна недостатъчност е същата като при пациенти с нормална бъбречна функция. Препоръчителните поддържащи дози при пациенти с бъбречна недостатъчност са представени в Таблица 3.

Таблица 3 Поддържаща доза при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна поддържаща доза			
	<i>Изключително тежка/животозастрашаваща инфекция</i>	<i>Тежка инфекция</i>	<i>Леки до умерени инфекции, с изключение на пикочните пътища</i>	<i>Леки до умерени инфекции на пикочните пътища</i>
>50	Обичайната поддържаща доза, не е необходимо намаляване на дозата			
	2 g на всеки 8 часа	2 g на всеки 12 часа	1 g на всеки 12 часа	500 mg на всеки 12 часа
30-50	2 g на всеки 12 часа	2 g на всеки 24 часа	1 g на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа
11-29	2 g на всеки 24 часа	1 g на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа
≤10	1 g на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа	250 mg на всеки 24 часа	250 mg на всеки 24 часа
Хемодиализа*	500 mg на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа

* При тези пациенти необходимостта от намаление на дозата е фармакокинетично доказана.

Препоръките за дозиране на цефепим при пациенти на хемодиализа са както следва:

Първи ден на лечението: 1 g

След това 500 mg дневно при всички инфекции с изключение на неутропения.

Фебрилна неутропения: 1 g дневно. При хемодиализа цефепим трябва да се прилага след края на процедурата. Ако е възможно, цефепим трябва да се прилага по едно и също време.

Ако са известни само серумните нива на креатинин (SCR), креатининовият клирънс (CRCL ml/min) може да бъде изчислен като се използва формулата на Кокрофт и Голд.



Серумният креатинин трябва да представя стационарното състояние на бъбречната функция:

Американско уравнение

Мъже: $CRCL (ml/min) = \text{тегло (кг)} \times (140 - \text{възрастта [в години]}) / 72 \times SCR (mg/dl)$

Европейско уравнение

Мъже: $CRCL (ml/min) = \text{тегло (кг)} \times (140 - \text{възрастта [в години]}) \times 1,23 / 72 \times SCR (mg/dl)$

Жени: $CRCL (ml/min) = 0,85 \times \text{стойността за мъже.}$

Пациенти на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа приблизително 68% от наличното в началото на диализата в тялото общо количество цефепим ще се очисти по време на 3-часовия диализен период.

При пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа Алфацеф може да се прилага в обичайните препоръчителни дози при пациенти с нормална бъбречна функция, т.е. 500 mg, 1 g или 2 g, в зависимост от тежестта на инфекцията, при интервал на дозиране на всеки 48 часа.

Пациенти с увредена чернодробна функция

Няма нужда от коригиране на дозата.

Препоръки за дозиране при деца с нормална бъбречна функция

Пневмония, инфекции на пикочните пътища, инфекции на кожата и меките тъкани

Деца на възраст над 2 месеца и телесно тегло по-малко от 40 kg: 50 mg/ kg на доза, приложени на всеки 12 часа за 10 дни. В случай на тежка инфекция дозата трябва да бъде прилагана на всеки 8 часа.

Сепсис, бактериален менингит и емпирично лечение на фебрилна неутропения

Деца на възраст над 2 месеца и телесно тегло по-малко от 40 kg: 50 mg/ kg на доза, приложени на всеки 8 часа за 7 – 10 дни.

Няма официални данни за приложение на Алфацеф при деца на възраст под 2 месеца. Въпреки това, въз основа на модел-базираната клинична фармакокинетика на дози от 50 mg/ kg на доза при деца на възраст над 2 месеца, доза от 30 mg/ kg на всеки 12 или 8 часа може да се обмисли при деца на възраст между 1 и 2 месеца. И дозата от 50 mg/ kg на доза при деца над 2 месеца, и дозата от 30 mg/ kg на доза при деца между 1 и 2 месеца са съпоставими с дозата от 2 g при възрастни. Силно се препоръчва проследяване отблизо.

Препоръките за дозиране при възрастни са в сила и при деца с телесно тегло над 40 kg. Педиатричната доза не трябва да надвишава максималната доза при възрастни от 2 g на всеки 8 часа.

Данните за интрамускулно приложение при деца са ограничени.

Деца с увредена бъбречна функция

Тъй като Алфацеф се екскретира основно чрез бъбреците, дозата трябва да бъде адаптирана при пациенти с увредена бъбречна функция (вижте Таблица 3).

Ако са известни само серумните нива на креатинин (SCR), креатининовият клирънс (CRCL ml/ min) може да бъде изчислен по следната формулата:

$CRCL (ml/min/ 1,73 m^2) = 0,55 \times \text{височина (см)} / SCR (mg/dl)$ или

$CRCL (ml/min/ 1,73 m^2) = 0,52 \times \text{височина (см)} / SCR (mg/dl)^{1,725}$



Пациенти в старческа възраст

Тъй като вероятността от увредена бъбречна функция е по-висока при пациентите в старческа възраст е необходимо внимание при определяне на дозата при тези пациенти и проследяване на бъбречната функция.

4.3. Противопоказания

Цефепим е противопоказан при пациенти с предходна анамнеза за реакции на свръхчувствителност към цефепим, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към друг цефалоспорин или към който и да е друг бета-лактамен антибиотик (напр. пеницилини, монобактами и карбапенеми).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Както и при останалите бета-лактамни антибактериални агенти са съобщавани тежки и понякога фатални реакции на свръхчувствителност.

Преди започване на лечение с цефепим трябва да бъде направена внимателна оценка, която да установи дали пациентът е имал предходни реакции на свръхчувствителност към цефепим, бета-лактами или други лекарствени продукти.

Цефепим трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за астма или алергична диатеза. Пациентите трябва да бъдат проследявани отблизо при приложение на първата доза. Ако се прояви алергична реакция, лечението трябва да бъде преустановено незабавно.

Тежките реакции на свръхчувствителност могат да изискват приложение на епинефрин или друго поддържащо лечение.

Антибактериална активност на цефепим

Поради относително ограничения спектър на антибактериална активност на цефепим, той не е подходящ за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът не е документиран и установен като чувствителен или ако няма сериозни подозрения, че най-вероятният(ите) патоген(и) ще бъдат чувствителни към лечение с цефепим (вижте точка 5.1).

Бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) или други състояния, които могат да увредят бъбречната функция, дозата цефепим трябва да бъде адаптирана така, че да компенсира по-бавната степен на бъбречно елиминиране. Тъй като могат да се проявят високи и удължени серумни концентрации на антибиотика при обичайно дозиране, при пациенти с увредена бъбречна функция или други състояния, които могат да увредят бъбречната функция, поддържащата доза цефепим трябва да бъде понижена когато той се прилага при такива пациенти. Последващото дозиране се определя от степента на увреждане на бъбречната функция, тежестта на инфекцията и чувствителността на микроорганизмите причинители (вижте точки 4.2 и 5.2).

При постмаркетинговите наблюдения са съобщени следните сериозни нежелани реакции: обратима енцефалопатия (нарушено съзнание, включително обърканост, халюцинации, ступор и кома), миоклонус и гърчове (включително не-гърчов статус епилептикус) и/или бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.8). Повечето пациенти



настъпват при пациенти с бъбречна недостатъчност, които получават дози цефепим, които надвишават препоръчителната схема на дозиране.

В повечето случаи, симптомите на невротоксичност са обратими и отзвучават след спиране на цефепим и/или след хемодиализа, но в изолирани случаи е описан фатален изход.

Диария, свързана с Clostridium difficile

Диария, свързана с *Clostridium difficile* е наблюдавана при приложение на почти всички широкоспектърни антибактериални агенти, включително цефепим, като тя може да варира по тежест от лека диария до животозастрашаващ псевдомембранозен колит. Тя трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след прием на антибиотик. Необходимо е внимателно снемане на анамнеза, тъй като случаи на диария, свързана с *Clostridium difficile* са съобщавани до 2 месеца след прием на антибактериални агенти. Ако се подозира или потвърди, лечението с антибиотик, който не е показан при *C. difficile*, трябва да се преустанови незабавно.

Повлияване на серологичните изследвания

Положителен резултат от тест на Кумбс, без доказателства за хемолиза са описани при пациенти, лекувани с цефепим два пъти дневно.

Цефалоспориновите антибиотици могат да дадат фалшиво положителна реакция за глюкоза в урината при изследване с редукция на мед (разтвор на Бенедикт или Фелинг или таблетки Клинитест), но не и при ензимно-базираните изследвания (глюкозна оксидаза) за глюкозурия. Поради това се препоръчва за изследване на глюкозата да се използват изследвания, базирани на ензимни глюкозо-оксидазни реакции.

Пациенти в старческа възраст

От повече от 6400 възрастни, лекувани с цефепим при клинични проучвания, 35% са над 65 години, като 16% са над 75 години. При клинични проучвания, в които пациенти в старческа възраст получават обичайната препоръчителна доза за възрастни, клиничната ефикасност и безопасност са сравними с клиничната ефикасност и безопасност при възрастни пациенти, които не са в старческа възраст, с изключение на случаите, при които е налична бъбречна недостатъчност. При пациенти в старческа възраст в сравнение с по-младите лица умерено е удължен елиминационният полуживот, а бъбречният клирънс е забавен. В случай на бъбречна недостатъчност се препоръчва корекция на дозата (вижте точка 4.2). Тъй като цефепим се екскретира предимно чрез бъбреците, пациентите с бъбречна дисфункция са с повишен риск от възможни токсични ефекти от продукта. Тъй като при пациенти в старческа възраст вероятността от увреждане на бъбречната функция е по-голяма е необходимо внимание при определяне на дозата при тези пациенти, а бъбречната функция трябва да бъде проследявана (вижте точки 4.8 и 5.1). Когато цефепим е използван при пациенти в старческа възраст с бъбречно увреждане, при които дозата не е адаптирана са съобщавани сериозни нежелани реакции включително обратима енцефалопатия (нарушение в съзнанието, включително обърканост, халюцинации, ступор и кома), миоклонус и гърчове (включително не-гърчов статус епилептикус) и/или бъбречна недостатъчност (вижте точки 4.2 и 4.8).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма налично проучване.

Съвместното приложение на бактериостатични антибиотици може да повлияе на действието на бета-бактамните антибиотици.



Съществува риск от кървене при комбиниране с антикоагуланти, антитромбоцитни и антиагрегантни лекарствени продукти.

Пробенецид забавя бъбречното елиминиране на цефепим и последващо засилва действието му.

Цефепим причинява подобни на дисулфирам реакции като гадене и повръщане, когато се прилага с алкохол.

Неензимните методи за определяне на глюкоза в урината могат да дадат фалшиво положителни резултати.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на цефепим при бременност не е установена.

Репродуктивни проучвания при мишки и зайци не показват пряко или косвено влияние върху плода. Все пак не са налични достатъчни данни, за да се установи ефектът на цефепим върху фертилитета, развитието на плода, раждането и постнаталното развитие (вижте точка 5.3).

Потенциалният риск при хората не е известен. По време на бременност цефепим трябва да се прилага само когато очакваните ползи превишават потенциалния риск.

Кърмене

Цефепим се екскретира в кърмата при хора в много ниски концентрации. Алфацеф трябва да се прилага с внимание само когато очакваните ползи превишават потенциалния риск.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при плъхове. Няма налични данни за ефекта от употребата на цефепим върху фертилитета при хора.

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 проучвани.

Въпреки това, възможни нежелани реакции като променено съзнание, замаяност, състояние на обърканост или халюцинации могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вижте точки 4.4, 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При пациенти, лекувани с антибиотици от класа на цефалоспориините са съобщавани следните нежелани реакции и промени в лабораторни изследвания: синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза, токсична невропатия, апластична анемия, хемолитична анемия, кървене и фалшиво положителни резултати от изследване за определяне на глюкоза в урината.

Като цяло цефепим се понася добре, като в клинични проучвания (N=5598) най-честите нежелани реакции са стомашно-чревни симптоми и реакции на свръхчувствителност. Следните нежелани реакции са класифицирани като чести, възможно и вероятно свързани с цефепим.

Нежелани лекарствени реакции с честота >0,1-1%:
Свръхчувствителност: обрив (1,8%), сърбеж, уртикария.



Стомашно-чревни нарушения: гадене, повръщане, орална кандидоза, диария (1,2%), колит (включително псевдомембранозен колит).

Нарушения на централната нервна система: главоболие.

Други реакции: треска, вагинит, еритема.

Нежелани лекарствени реакции с честота < 0,05-0,1%:

Коремна болка, запек, вазодилатация, диспнея, замаяност, парестезия, сърбеж на гениталиите, промяна във вкуса, тремор, неопределена кандидоза.

Нежелани лекарствени реакции с честота < 0,05%:

Анафилактични реакции, гърчове.

Чести локални реакции на мястото на интравенозната инжекция при 5,2% от пациентите:

Флебит (2,9%) и възпаление.

Интрамускулното приложение се понася добре, само 2,6% от пациентите са с локално възпаление или болка на мястото на инжектиране.

Постмаркетингов опит

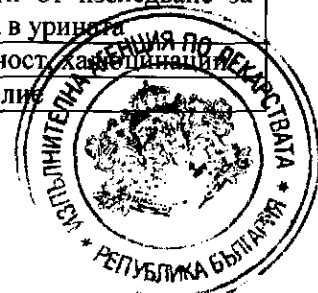
Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани при постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са класифицирани в Таблица 4 в съответствие с конвенцията система орган клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

В рамките на всяка от групите по честота нежеланите реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при клиничните проучвания или в постмаркетинговия опит (термини по MedDRA)

Система орган клас	Честота	Термин по MedDRA
Инфекции и инфестации	Нечести	Орална кандидоза, вагинална инфекция
	Редки	Кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Положителен тест на Кумбс
	Чести	Удължено парциално протромбиново време, анемия, еозинофилия
	С неизвестна честота	Апластична анемия, хемолитична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция Ангиоедем
	С неизвестна честота	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Фалшиво положителни резултати от изследване за глюкоза в урината
Психични нарушения	С неизвестна честота	Обърканост
Нарушения на нервната	Нечести	Главоболие



система	Редки	Гърчове, парестезия, дисгеузия, замаяност
	С неизвестна честота	Кома, ступор, енцефалопатия, нарушено съзнание, миоклонус
Съдови нарушения	Чести	Флебит на мястото на инжектиране
	Редки	Вазодилатация
	С неизвестна честота	Хеморагия ^a
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Диспнея
Гастроинтестинални нарушения	Чести	Диария
	Нечести	Псевдомембранозен колит, колит, гадене, повръщане
	Редки	Коремни болки, запек
	С неизвестна честота	Гастроинтестинални оплаквания
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишения на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST) и общия билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Нечести	Еритема, уртикария, пруритус
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза ^a , синдром на Стивънс-Джонсън ^a , еритема мултиформе ^a
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишения на уреята и серумния креатинин в кръвта
	С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия ^a
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Редки	Генитален сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакции на мястото на инфузия, болка и възпаление на мястото на инжектиране
	Нечести	Треска
	Редки	Треперене
Изследвания	Чести	Повишени нива на алкална фосфатаза

^a Тези нежелани реакции могат да са свързани и с други продукти от същия клас.

Педиатрична популация



При бебета, новородени и деца профилът на безопасност на цефепим е сходен с този при възрастни. При клиничните проучвания обривът е най-честата нежелана реакция, която е причинно свързана с цефепим.

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 за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква за съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

В случаи на тежко предозиране, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, хемодиализата може да помогне за елиминиране на цефепим от организма. Перитонеалната диализа няма да е от полза. Инцидентно предозиране е нестъпвало, когато пациенти с увредена бъбречна функция са приемали високи дози (вижте точки 4.2 и 4.3). Симптомите на предозиране включват енцефалопатия (нарушено съзнание, включително обърканост, халюцинации, ступор и кома), миоклонични гърчове и невромускулна възбудимост (вижте точка 4.8).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: четвърта генерация цефалоспорини, АТС код: J01DE01

Цефепим е широкоспектърен цефалоспорин от четвърта генерация за интрамускулно и интравенозно приложение. Цефепим е бактерициден агент, който инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена. Цефепим има широкоспектърно антибактериално действие, като действа както на Грам-положителните, така и на Грам-отрицателните бактерии, включително на повечето щамове резистентни към аминогликозиди или цефалоспорини от трета генерация. Цефепим е силно резистентен на хидролиза от повечето бета-лактамази и има бърза пенетрация в грам-отрицателните бактериални клетки. Цефепим има слаб афинитет към хромозомно кодираните бета-лактамази.

Клиничните проучвания показват при някои бактериални клетки (*Escherichia Coli* и *Enterobacter cloacae*), че молекулярната цел на цефепим са пеницилин-свързващите протеини (РВР) 3, понякога (РВР) 2 и (РВР) 1a и 1b. Афинитетът на цефепим към (РВР) 2 след парентерално приложение е важен в сравнение с афинитета към другите парентерални цефалоспорини, тъй като повишава антибактериалната активност. Умерен ефект на цефепим към РВР 1a и 1b също се наблюдава, което също повишава антибактериалната активност.



Цефепим е бактерициден агент, който действа срещу повечето щамове чрез анализ на времето на загиване чрез определяне на минималните бактерицидни инхибиторни концентрации (МВС).

Съотношението (МВС/МИС) на минималните инхибиторни (МИС) и бактерицидни концентрации (МВС) на цефепим е ≤ 2 за повече от 80% от изолатите на всички изследвани грам-положителни и грам-отрицателни бактериални щамове. Синергията на аминогликозиди е демонстрирана в *in vivo* активността основно по отношение на изолирани щамове на *Pseudomonas aeruginosa*.

Цефепим е активен срещу по-голямата част от следните микроорганизми:

Аеробни грам-положителни микроорганизми:

Staphylococcus aureus (само метицилин чувствителни щамове);

Staphylococcus epidermidis (включително бета-лактамаза продуциращи щамове);

Staphylococcus hominis;

Staphylococcus saprophyticus;

Staphylococcus pyogenes (включително група А стрептококи);

Staphylococcus agalactiae (стрептококи група В);

Staphylococcus pneumoniae (включително щамове с лека резистентност към пеницилин с МИС 0,1-1 $\mu\text{g/ml}$);

Други бета-хемолитични стрептококи (група С, G, F);

Streptococcus bovis (група D);

Streptococcus viridians.

Аеробни грам-отрицателни микроорганизми:

Acinetobacter calcoaceticus (sp. *anitratus*, *lwoffii*);

Aeromonas hydrophilla;

Campocytophaga sp.;

Citrobacter sp. (включително *C. diversus*, *C. freundii*);

Campylobacter jejuni;

Enterobacter sp. (включително *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*);

Escherichia coli;

Gardnerella vaginalis;

Haemophilus ducreyi;

Haemophilus influenzae (включително бета-лактамаза продуциращи щамове);

Haemophilus parainfluenzae;

Hafnia alvei;

Klebsiella sp. (включително *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*);

Legionella sp.;

Morganella morganii;

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*, включително бета-лактамаза продуциращи щамове);

Neisseria meningitides;

Pantoea agglomerans (по-рано *Enterobacter agglomerans*);

Proteus sp. (включително *P. mirabilis*, *P. vulgaris*);

Providencia sp. (включително *P. rettgeri*, *P. stuartii*);

Pseudomonas sp. (включително *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*);

Salmonella sp.;

Serratia (включително *S. marcescens*, *S. liquefaciens*);

Shigella sp.;

Yersinia enterocolitica.



ЗАБЕЛЕЖКА: Цефепим не е активен срещу повечето щамове на *Stenotrophomonas* (по-рано *Xanthomonas maltophilia* [*Pseudomonas maltophilia*]).

Анаеробни микроорганизми:

Bacteroides sp.;

Clostridium perfringers;

Fusobacterium sp.;

Mobiluncus sp.;

Peptostreptococcus sp.;

Pervotella melaninogenica (по-рано *Bacteroides melaninogenicus*);

Veillonella sp.

ЗАБЕЛЕЖКА: Цефепим не е активен срещу повечето щамове на *Clostridium fragilis* и *Clostridium difficile*.

Преобладаването на резистентност при индивидуализирани бактериални щамове може да варира в зависимост от региона и времето, поради което се препоръчва придобиване на локална информация относно чувствителността на щамовете преди започване на лечение.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Пациенти с фебрилна неутропения

Безопасността и ефикасността на емпиричната монотерапия с цефепим при пациенти с фебрилна неутропения е оценена в две многоцентрови, рандомизирани проучвания, които сравняват монотерапията с цефепим (при доза от 2 g i.v. на всеки 8 часа) с монотерапия с цефтазидим (при доза от 2 g i.v. на всеки 8 часа). Тези проучвания включват 317 пациента.

Таблица 5 Обобщен отговор на емпирична терапия при пациенти с фебрилна неутропения

Измерване на резултатите	% отговор	
	Цефепим (n=164)	Цефтазидим (n=153)
Първичният епизод е овладян без модифициране на терапията, не са наблюдавани нов фебрилен епизод или инфекция, а лечението е завършено с перорални антибиотици	51	55
Първичният епизод е овладян без модифициране на терапията, не са наблюдавани нов фебрилен епизод или инфекция и последващо не са прилагани перорални антибиотици	34	39
Преживяемост, разрешено е всяко модифициране на терапията	93	97
Първичният епизод е овладян без модифициране на терапията и лечението е завършено с перорални антибиотици	62	67
Първичният епизод е овладян без модифициране на терапията и без последващо приложение на перорални	46	51



антибиотици		
-------------	--	--

Данните в подкрепа ефикасността на монотерапията с цефепим при пациенти с висок риск от тежки инфекции (включително пациенти с анамнеза за трансплантация на костен мозък, с настояща хипотония, с подлежащо злокачествено хематологично заболяване или с тежка или продължителна неутропения) са недостатъчни. Няма налични данни при пациенти със септичен шок.

Пациенти над 19-годишна възраст (средна възраст 66 години), които са претърпели колоректална операция, са включени в рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово проучване, сравняващо приложение след операция на комбинация от 2 g цефепим интравенозно плюс 500 mg метронидазол интравенозно (n=307) срещу 2 g цефтриаксон интравенозно плюс метронидазол (n=308). Дозата е прилагана 0 – 3 часа преди операцията. Общата честота на излекувани (без локална инфекция и без интраабдоминална инфекция в рамките на 6 седмици след операцията) и в двете групи пациенти е била 75% (вижте точка 4.2).

Следните обратими нежелани промени в лабораторните изследвания, свързани с лечение с цефепим, са наблюдавани по време на проведените клинични изпитвания при пациенти с нормални изходни стойности:

Честота между 1% и 2%:

Повишени нива на ALT (3,6%);

Повишени нива на AST (2,5%);

Повишена алкална фосфатаза;

Повишен общ билирубин;

Анемия, еозинофилия;

Удължено протромбиново време и повишено парциално тромбoplastиново време (2,8%);

Положителен резултат от тест на Кумбс без хемолиза (18,7%);

Преходно повишение на урея в кръвта и/ или серумен креатинин и преходна тромбоцитопения са наблюдавани при 0,5% - 1% от пациентите;

Преходна левкопения и неутропения са наблюдавани при по-малко от 0,5% от пациентите.

5.2. Фармакокинетични свойства

Възрастни

Средните плазмени концентрации на цефепим в различно време след еднократна интравенозна инфузия за 30 минути или еднократно интрамускулно приложение на 500 mg, 1 g и 2 g са обобщени в таблица 6.

Таблица 6 Средни плазмени концентрации на цефепим mg/ ml при здрави, възрастни мъже

Параметър	500 mg IV	1 g IV	2 g IV	500 mg IM	1 g IM	2 g IM
0,5 h	38,2	78,7	163,1	8,2	14,8	36,1
1,0 h	21,6	44,5	85,8	12,5	25,9	49,9
2,0 h	11,6	24,3	44,8	12	26,3	51,3
4,0 h	5	10,5	19,2	6,9	16	31,5
8,0 h	1,4	2,4	3,9	1,9	4,5	8,7
12,0 h	0,2	0,6	1,1	0,7	1,4	



След интрамускулно (IM) приложение, цефепим се абсорбира напълно. Концентрациите на цефепим, които се достигат в определени тъкани и телесни течности са изброени в Таблица 7.

Таблица 7 Средни концентрации на цефепим в определени телесни течности ($\mu\text{g/ml}$) или тъкани ($\mu\text{g/g}$)

Тъкан или течност	Доза/ път на въвеждане	Средно време на пробата след дозиране (h)	Средни концентрации
Урина	500 mg IV	0-4	292 $\mu\text{g/ml}$
	1 g IV	0-4	926 $\mu\text{g/ml}$
	2 g IV	0-4	3120 $\mu\text{g/ml}$
Жлъчка	2 g IV	9,4	17,8 $\mu\text{g/ml}$
Перитонеална течност	2 g IV	4,4	18,3 $\mu\text{g/ml}$
Течност в мехури	2 g IV	1,5	81,4 $\mu\text{g/ml}$
Бронхиална мукоза	2 g IV	4,8	24,1 $\mu\text{g/ml}$
Храчка	2 g IV	4	7,4 $\mu\text{g/ml}$
Простата	2 g IV	1	31,5 $\mu\text{g/ml}$
Апендикс	2 g IV	5,7	5,2 $\mu\text{g/ml}$
Жлъчен мехур	2 g IV	8,9	11,9 $\mu\text{g/ml}$

Цефепим се метаболизира до N-метилпиролидин (NMP), който бързо се преобразува до N-оксид. В урината се отделя непроменен цефепим приблизително 85% от приложената доза. По-малко от 1% приложената доза се намира в урината като NMP, 6,8% като N-оксид, а 2,5% като епимер на цефепим. Свързването със серумните албумини е приблизително 16,4%, и това не зависи от серумните концентрации.

Елиминирането на цефепим е чрез бъбречна екскреция, средният елиминационен полуживот е 2 часа, общият телесен клирънс е 120,0 ml/ min, а средният бъбречен клирънс е 10,0 ml/ min. Цефепим има линейна фармакокинетика в дозовия интервал 250 mg - 2 g. Няма данни за кумулиране при здрави доброволци, получили клинично значими дози за период от 9 дни.

Специални популации

Цефепим е проучен при пациенти с остра пулмонална екзацербация на цистична фиброза (n=24, средна възраст 15 години, възрастов диапазон 5 – 47 години). При тази популация лечението с цефепим не постига бактериална ерадикация. Не са наблюдавани клинични значими промени във фармакокинетиката на цефепим при пациенти с цистична фиброза.

Увредена бъбречна функция

Общият телесен клирънс на цефепим намалява пропорционално с креатининовия клирънс при пациенти с увредена бъбречна функция, което се използва за основа при корекция на препоръките за дозиране при тази група пациенти (виж точка 4.2). Средният полуживот при пациенти на хемодиализа е 13 часа, а при пациенти на продължителна перитонеална диализа е 19 часа.

Чернодробна недостатъчност



Фармакокинетиката на цефепим не се променя при пациенти с увредена чернодробна функция, които са получили еднократна доза от 1 g. Не се налага адаптиране на дозата при тази група пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на цефепим след интравенозно приложение на единична доза от 1 g е проучена при пациенти в старческа възраст, на и над 65 години, при които са наблюдавани леко удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс. Адаптиране на дозата се изисква, когато е налично съпътстващо увреждане на бъбречната функция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на цефепим е оценявана при деца на възраст от 2,1 месеца до 11,2 години след дози от 50 mg/kg еднократно или многократно, интравенозно или интрамускулно, многократните дози са прилагани на всеки 8 часа и на всеки 12 часа за поне 48 часа. След еднократна интравенозна доза, общият телесен клирънс и обемът на разпределение в стационарно състояние са средно съответно 3,3 ml/min/kg и 0,3 l/kg. Средният елиминационен полуживот е 1,7 h. Отделянето в урината на непроменен цефепим е приблизително 60,4% от приложената доза. Елиминирането на цефепим е главно чрез бъбречна екскреция с бъбречен клирънс 2,0 ml/min/kg.

Средните плазмени концентрации на цефепим след първата доза и при многократно дозиране са идентични. Наблюдавано е леко кумулиране. Другите фармакокинетични параметри не се различават при новородени и деца след първата доза и в стационарно състояние, независимо от схемата на дозиране (на всеки 8 h или 12 h). Няма разлики във фармакокинетиката при различните възрастови групи, както и между мъже и жени.

Максимални плазмени концентрации (68 µg/ml) след интрамускулно приложение се достигат в рамките на приблизително 0,75 часа.

В стационарно състояние след 8 часа средната минимална концентрация след интрамускулно приложение е 6,0 µg/ml. Абсолютната бионаличност на цефепим след интрамускулно дозиране е 82,3%.

Средните плазмените концентрации (P) и концентрациите в цереброспиналната течност (CSF) на цефепим и съотношението CFS/ P при бебета и деца е показано в Таблица 8.

Таблица 8 Средни плазмени концентрации (P)/ концентрации в цереброспиналната течност и съотношение CFS/ P при бебета и деца*

Време на взимане на кръв	N	Плазмени концентрации (µg/ml)	Концентрации в цереброспиналната течност (µg/ml)	Съотношение CSF/P
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(0,87)



*Възрастовият диапазон на пациентите е от 3,1 месеца до 12 години, средно 2,6 години (SD 3,0). Пациентите със съмнения за ЦНС инфекция са лекувани с дози цефепим от 50 mg/kg на всеки 8 часа интравенозно за период 5 – 20 минути. Еднократни плазмени проби и проби от цереброспиналната течност са събирани от определени пациенти на втория или третия ден от лечението след приключване на интравенозната инфузия.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Въпреки че не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за установяване на карциногенен потенциал, *in vivo* и *in vitro* изследванията показват, че цефепим не е генотоксичен. Проучванията при животни са показали, че той не повлиява фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

L-аргинин.

6.2. Несъвместимости

Поради възможни физико-химични несъвместимости, разтворите на цефепим (подобно на другите бета-лактами) не трябва да се смесват в една и съща спринцовка за инжекция или инфузионна банка със следните антибиотици: метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат. При необходимост от съвместно лечение, тези лекарствени продукти трябва да се прилагат отделно.

Интравенозно приложение:

Алфацеф (цефепим дихидрохлорид за инжекция) е съвместим в концентрации в диапазона 1 – 40 mg/ ml със следните разтвори за интравенозна инфузия: 5% и 10% глюкоза за инжекции, 0,9% натриев хлорид за инжекции, 0,9% натриев хлорид и 5% разтвор на глюкоза за интравенозно приложение и разтвор на Рингер.

Интрамускулно приложение:

Алфацеф трябва да бъде разтворен в следните разтворители: стерилна вода за инжекции, 0,9% натриев хлорид за инжекции, 5% глюкоза за инжекции, стерилна бактериостатична вода за инжекции или 1% лидокаин хидрохлорид.

Забележка: Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат визуално прегледани за наличие на частици преди приложение.

Както и при другите цефалоспорини, цветът на праха цефепим, както и на неговите разтвори, може да потъмнее в зависимост от условията на съхранение; въпреки това, когато се съхранява както е препоръчано, продуктът не губи своята активност.

6.3. Срок на годност

2 години

Разтворен продукт:



Разтвори за интравенозна инфузия: Алфацеф прах за инжекционен разтвор е стабилен в продължение на 12 часа, съхраняван при контролирана стайна температура ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) или до 24 часа в хладилник ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Разтвори за интрамускулна инжекция: Алфацеф прах за инжекционен разтвор е стабилен в продължение на 12 часа, съхраняван при контролирана стайна температура ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) или до 24 часа в хладилник ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне и разтваряне не изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да бъде използван веднага. След отваряне продуктът може да бъде съхраняван максимално до 24 часа при температура $5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C .

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява на място, защитено от светлина.

За условията на съхранение на разтворения продукт вижте точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Алфацеф 1 g прах за инжекционен разтвор: Тип I прозрачни, стъклени флакони с номинален капацитет 15 ml, затворени с гумена запушалка и алуминиева обкатка, етикетирани и поставени в картонена кутия.

Алфацеф 2 g прах за инжекционен разтвор: Тип I прозрачни, стъклени флакони с номинален капацитет 20 ml, затворени с гумена запушалка и алуминиева обкатка, етикетирани и поставени в картонена кутия.

Налични са кутии с 1 флакон, 10 флакона, 50 флакона и 100 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алфацеф 1 g:

Reg. №: 20140246

Алфацеф 2 g:

Reg. №: 20140247

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

Дата на първо разрешение: 19 август 2014 г.

Дата на последно подновяване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/ 2019

