

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефепим Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор
Cefepime Kabi 1 g powder for solution for injection or infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120366
Разрешение №	BG(МЗ) (Н) 58323
Одобрение №	24-03-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефепим Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор:
Всеки флакон съдържа 1 g цефепим (*cefepime*) (като 1189,2 mg цефепимов дихидрохлорид монохидрат [*cefepime dihydrochloride monohydrate*]).

Значенията на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Флакони с бял до бледожълт прах.
pH на приготвения разтвор е 4,0 - 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Цефепим е показан за лечение на тежки инфекции.

При възрастни и деца над 12-годишна възраст (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Нозокомиална пневмония;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища;
- Усложнени интраабдоминални инфекции;
- Перитонит, свързан с диализа, при пациенти на непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Лечение на пациенти с бактериемия, която е свързана с или се подозира, че е свързана с някоя от инфекциите по-горе.

Цефепим може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с повишена температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.



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

- Нозокомиална пневмония;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища

Лечение на пациенти с бактериемия, която е свързана с или се подозира, че е свързана с някоя от инфекциите по-горе.

Цефепим може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с повишена температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

Цефепим трябва да се прилага едновременно с други антибактериални средства, когато вероятните бактериални причинители не попадат в неговия спектър на действие.

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Цефепим Каби трябва да се прилага чрез интравенозно въвеждане (вж. раздел 4.2 "Начин на приложение") след разтваряне (вж. точка 6.6).

Дозировката зависи от тежестта, чувствителността, мястото и вида на инфекцията, както и от възрастта и бъбречната функция на пациента.

Възрастни и юноши (> 12 години) с тегло > 40 kg

Препоръчвана дозова схема за възрастни и юноши (> 12 години) с тегло > 40 kg и нормална бъбречна функция

Тежест на инфекцията	Дозировка и начин на приложение	Интервал между приложенията
Тежки инфекции, включващи: - Нозокомиална пневмония - Усложнени инфекции на пикочните пътища - Усложнени интраабдоминални инфекции - Перитонит, свързан с диализа, при пациенти с CAPD	2 g интравенозно	12 часа
	Вижте раздел "Възрастни с увредена бъбречна функция"	
Много тежки или животозастрашаващи инфекции, включващи: - Фебрилни епизоди, причинени от бактериални инфекции при неутропенични пациенти	2 g интравенозно	8 часа



Обикновено продължителността на лечението е 7 до 10 дни; по-тежките инфекции може да изискват по-продължително лечение. За емпирично лечение на фебрилната неутропения, обикновено продължителността на лечението е 7 дни или до преодоляване на неутропенията.

Бебета и деца (на възраст от 2 месеца до 12 години и/или с телесно тегло ≤ 40 kg, с нормална бъбречна функция)

Нормално препоръчвана дозировка:

Бебета на възраст под 2 месеца:

Няма достатъчно клинични данни в подкрепа на използването на цефепим при деца под 2-месечна възраст.

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

Нозокомиална пневмония, усложнени инфекции на пикочната система:

5) mg/kg на 12 часа за 10 дни.

При по-тежки инфекции, дозата може да се прилага на 8 часа.

Емпирично лечение на фебрилна неутропения:

5) mg/kg на 8 часа за 7-10 дни.

Деца с тегло > 40 kg:

Приема се дозировката, препоръчвана за възрастни.

При пациенти на възраст над 12 години с телесно тегло < 40 kg, препоръчаните дози са същите като тези за по-младите пациенти с телесно тегло < 40 kg. Дозировката при деца не трябва да надвишава максималната препоръчвана доза за възрастни (2 g на 8 часа).

Възрастни с увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция, дозировката на цефепим трябва да се коригира, за да компенсира по-бавното елиминиране през бъбреците. Препоръчаната начална доза цефепим при пациенти с леко до умерено по тежест бъбречно увреждане трябва да бъде същата като дозата, която се прилага при пациенти с нормална бъбречна функция. Препоръчаните поддържащи дози цефепим при възрастни и юноши (> 12 години) с бъбречно увреждане са представени в таблицата по-долу.

Ако са на разположение само данните за нивото на серумния креатинин, показаната по-долу формула (уравнение на Cockcroft-Gault) може да се използва за изчисляване на креатининовия клирънс. Серумният креатинин трябва да представлява steady state на бъбречната функция:

Мъже: Креатининов клирънс (ml/min) = $\frac{\text{телесно тегло (kg)} \times (140 - \text{възраст})}{72 \times \text{серумния креатинин (mg/dl)}}$

Жени: 0,85 x стойността, изчислена за мъже чрез формулата

Поддържащи дози при възрастни и юноши (> 12 години) с бъбречно увреждане



Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна поддържаща доза въз основа на тежестта на инфекцията (+ интервал на приложение)	
	Много тежки или животозастрашаващи инфекции, включващи: - Фебрилни епизоди, причинени от бактериални инфекции при неутропенични пациенти	Тежки инфекции, включващи: - Нозокомиална пневмония - Усложнени инфекции на пикочните пътища - Усложнени интраабдоминални инфекции
> 50	(Обичайна доза, не се изисква корекция)	
	2 g на всеки 8 часа	2 g на всеки 12 часа
30-50	2 g на всеки 12 часа	2 g на всеки 24 часа
11-29	2 g на всеки 24 часа	1 g на всеки 24 часа
≤ 10	1 g на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа
Хемодиализа*	500 mg на всеки 24 часа	500 mg на всеки 24 часа
* Фармакокинетичният модел показва, че при тези пациенти е необходимо намаляване на дозата. При пациенти на хемодиализа, които получават едновременно цефепим, дозата трябва да се определя, както следва: една натоварваща доза от 1 g през първия ден от лечението с цефепим, след което 500 mg дневно. В дните на диализа, цефепим трябва да се прилага след диализната процедура. Ако е възможно, цефепим трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.		

Пациенти на диализа

За пациенти на диализа вижте таблицата по-горе.

При пациенти, подложени на хемодиализа, около 68% от общото количество цефепим, намиращо се в организма в началото на диализата се отстранява по време на 3-часовия период на диализа.

При пациенти, подложени на непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (CAPD), цефепим може да се прилага в същите дози, препоръчвани за пациенти с нормална бъбречна функции през интервали от 48 часа.

Бебета и деца до 12 години с телесно тегло ≤ 40 kg и с променена бъбречна функция

Тъй като екскрецията с урината е основният път за елиминиране на цефепим при деца (вж. точка 5.2), трябва да се има предвид корекция на дозата на цефепим при пациенти под 12 години с променена бъбречна функция.

Клинични данни за тази група пациенти не са налични, но тъй като фармакокинетиката на цефепим е сравнима при педиатрични и възрастни пациенти (вж. точка 5.2), при педиатрични пациенти се препоръчват промени в схемите на дозиране, сходни с тези при възрастните.

Доза от 50 mg/kg за пациенти на възраст между 2 месеца и 12 години и доза от 30 mg/kg за бебета на възраст от 1 до 2 месеца са сравними на доза от 2 g при възрастни. Препоръчва се също



удължаване на интервалите между дозите и/или същото намаляване на дозата, както е препоръчано в таблицата по-горе.

Ако са на разположение само данните за нивото на серумния креатинин, креатининовият клирънс може да се изчисли с помощта на един от следните методи:

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

или

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

Променена чернодробна функция

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с променена чернодробна функция.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Тъй като пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от намаляване на бъбречната функция, дозата трябва да се определя с повишено внимание и бъбречната функция на пациента трябва да се проследява (вж. точки 4.4 и 4.8). Препоръчва се корекция на дозата, ако бъбречната функция е намалена (вж. точка 4.2 „Възрастни с увредена бъбречна функция” и точка 5.2).

Начин на приложение:

Път на приложение:

След подходящо разтваряне, Цефепим Каби може да се прилага чрез директно интравенозно инжектиране за период от 3 до 5 минути или се инжектира в тръбата на инфузионна система, докато пациентът получава съвместим интравенозен разтвор, или чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. За указанията относно разтварянето/разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Цефепим е противопоказан при пациенти, които в миналото са имали реакции на свръхчувствителност към цефепим или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други цефалоспорици или към други бета-лактамени антибиотици (напр. пеницилини, монобактами и карбапенеми).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамени антибактериални средства са съобщавани сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност.

Преди започване на лечение с цефепим е необходима задълбочена проверка за определяне дали пациентът е имал предишни реакции на свръхчувствителност към цефепим, бета-лактамени средства или други лекарствени продукти.



Цефепим трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма или алергична диатеза. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно по време на първото приложение. Ако настъпи алергична реакция, лечението трябва незабавно да се прекрати.

Сериозните реакции на свръхчувствителност може да изискват приложение на епинефрин и друга поддържаща терапия.

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 вече не е документиран и е известно че е чувствителен или ако няма сериозни подозрения, че най-вероятният(ите) патоген(и) ще бъдат чувствителни към лечение с цефепим (вж. точка 5.1).

Суперинфекция

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

Диария, свързана с *Clostridium difficile*

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

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) или други състояния, които могат да увредят бъбречната функция, дозата на цефепим трябва да се коригира, за да се 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 бъбречна недостатъчност или други състояния, които могат да увредят бъбречната функция, поддържащата доза трябва да бъде намалена, когато цефепим се прилага при такива пациенти. Продължаващата доза трябва да се определя според степента на бъбречно увреждане, тежестта на инфекцията и чувствителността на патогенните организми (вж. точки 4.2 и 5.2).

По време на постмаркетинговото наблюдение са съобщени следните сериозни нежелани реакции: обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, припадъци (включително неконвулсивен епилептичен статус) и/или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Повечето случаи са възникнали при пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози цефепим, надвишаващи препоръчителните. Като цяло симптомите на невротоксичност отшумяват след пружановяване прилагането на цефепим и/или след хемодиализа, обаче някои от случаите са с фатален край.

Пациенти в старческа възраст

От повече от 6400 възрастни, лекувани с цефепим в клинични проучвания, 35% са били на възраст 65 години или по-възрастни, докато 16% са били на възраст 75 години или по-възрастни. При гериатричните пациенти в клиничните проучвания, които са получавали обичайната препоръчителна доза за възрастни, клиничната ефикасност и безопасност са сравнимы с клиничната ефикасност и безопасност при не-гериатрични възрастни пациенти.



пациентите с бъбречна недостатъчност. Има умерено удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс в сравнение с тези, наблюдавани при по-младите пациенти. Препоръчва се коригиране на дозата, ако бъбречната функция е нарушена (вж. точки 4.2 и 5.2).

Известно е, че цефепим се отделя основно чрез бъбреците и рискът от токсични реакции към това лекарство може да бъде по-голям при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при определяне на дозата, а бъбречната функция трябва да се проследява (вж. точки 4.8 и 5.2). Сериозни нежелани реакции, включително обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, припадъци (включително неконвулсивен епилептичен статус) и/или бъбречна недостатъчност са наблюдавани при гериатрични пациенти с бъбречна недостатъчност, които са приемали обичайната доза цефепим (вж. точка 4.8).

Взаимодействие със серологично тестване

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

Цефалоспориновите антибиотици могат да доведат до фалшиво положителна реакция за глюкоза в урината чрез редуционен тест с мед (разтвор на Benedict или Fehlings или с таблетки Clinitest), но не и с ензимен тест (глюкозооксидазен) за глюкозурия. Поради тази причина се препоръчва да се използват глюкозни тестове, на базата на глюкозооксидазна реакция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бъбречната функция трябва да се мониторира внимателно, ако цефепим се използва в комбинация с потенциално нефротоксични лекарствени продукти, като аминогликозиди и мощни диуретици;

Цефалоспорините могат да засилят действието на кумариновите антикоагуланти;

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Не е наблюдавано увреждане на фертилитета при плъхове. Няма данни за ефекта от употребата на цефепим върху фертилитета при хора.

Бременност

Репродуктивните проучвания при мишки, плъхове и зайци не показват данни за увреждане на плода, но няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията върху репродуктивната функция при животни не винаги отразяват точно реакцията при хора, това лекарство може да се прилага по време на бременност само ако е абсолютно необходимо.

Кърмене

Цефепим се екскретира в човешката кърма в много ниски концентрации. Необходимо е повишено внимание, когато цефепим се прилага в терапевтични дози при кърмачки, а новороденото трябва да се наблюдава внимателно.



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, възможните нежелани реакции като нарушаване на съзнанието, замаяност, обърканост или халюцинации, могат да променят способността за шофиране и работа с машини (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу включва нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клиничния или постмаркетинговия опит. Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в следните категории в зависимост от системно-органния клас, терминологията по MedDRA и честотите по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$), много редки ($\leq 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

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

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Орална кандидоза, вагинална инфекция	Кандидоза	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Положителен тест на Coombs	Удължено протромбиново време, удължено парциално тромбoplastино време, анемия, еозинофилия	Тромбоцитопения, левкопения, неутропения		Апластична анемия ^a , хемолитична анемия ^a , агранулоцитоза
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция, ангиоедем	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето					Фалшиво положителни резултати за наличие на глюкоза в урината
Психични нарушения					Състояние на объркане, халюцинации



Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			Главоболие	Гърчове, неконвулсивен епилептичен статус парестезия, нарушение на вкуса, виене на свят	Кома, ступор, енцефалопати нарушения на съзнанието, миоклонус
Съдови нарушения		Флебит на мястото на инфузия		Вазодилатация	Кръвоизлив ^a
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Диспнея	
Стомашно-чревни нарушения		Диария	Псевдомембранозен колит, колит, гадене, повръщане	Болки в корема, запек	Стомашно-чревно нарушение
Хепатобилиарни нарушения		Повишени нива на аламин аминотрансферазата, повишени нива на аспартат аминотрансферазата, повишаване на общия билирубин			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Еритема, уртикария, сърбеж		Синдром на Stevens-Johnson ^a токсична епидермална некролиза ^a , еритема мултиформе ^a
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишение на уреята в кръвта, повишение на серумния креатинин		Токсична нефропатия ^a , бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Генитален пруритус	



Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакции на мястото на инфузията, болка на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране	Пирексия, възпаление на мястото на инфузия	Втрисане	
Изследвания		Повишаване на алкалната фосфатаза			

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

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1503 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на тежко предозиране, особено при пациенти с компроментирана бъбречна функция, хемодиализата ще помогне при отстраняване на цефепим от организма; перитонеалната диализа не дава резултат. Случайно предозиране възниква когато пациенти с нарушена бъбречна функция приемат големи дози цефепим (вж. точки 4.2 и 4.4). Симптомите на предозиране включват енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миеклонус и гърчове (вж. точка 4.8).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: четвърто поколение цефалоспорини, АТС код: J01DE01

Цефепим хидрохлорид е бял до бледожълт прах; приготвените разтвори на цефепим могат да варират по цвят от безцветен до кехлибарено жълт.

Механизъм на действие

Цефепим е широкоспектърен антибиотик с *in vitro* бактерицидно действие срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии. Цефепим упражнява своето бактерицидно действие чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена.

Цефепим има бърза пенетрация в Грам-отрицателните бактериални клетки. Той притежава висок афинитет към пеницилин-свързващите протеини (РВР), особено към РВР3 на *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*, но също и към РВР2. Умереният афинитет към РВР1а и 1b вероятно също допринася за цялостната бактерицидна активност на цефепим.

Механизъм(и) на резистентност

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

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

- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефепим;
- производството на β -лактамази, които могат да хидролизират ефективно цефепим (например няколко от хромозомно кодираните β -лактамази с разширен спектър);
- непроницаемост на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефепим до пеницилин-свързващите протеини в Грам-отрицателните организми;
- ефлуксни помпи за активни вещества.

Гранични стойности

Граничните стойности на EUCAST (Европейски комитет за изследване на антимикробната чувствителност) версия 5.0, валидна от 01.01.2015, са както следва:

Питоген	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l,	> 4 mg/l,
<i>Pseudomonas spp</i>	$\leq 8^a$ mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--b	--b
<i>Streptococcus spp.</i> (Групи А, В, С, С')	--c	--c
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1^d$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Viridans group streptococci</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25^d$ mg/l	$> 0,25$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Гранични стойности видово неспецифични	≤ 4 mg/l	$> 8^e$ mg/l

a) Гранични стойности, свързани с терапия с високи дози

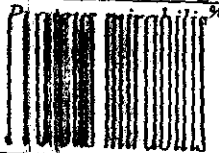

b) Чувствителността на стафилококите към цефалоспорини се извежда от чувствителността



към цефокситин, с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, които нямат гранични стойности и не трябва да се прилагат за лечение на стафилококови инфекции. Някои метицилин-резистентни *S. aureus* са чувствителни към цефтаролин и цефтобипрол

- c) Чувствителността на стрептококите от групи А, В, С и G към цефалоспорини се извежда от чувствителността към бензилпеницилин.
- d) Изолати със стойности на минималната инхибиторна концентрация (МИК), надвишаващи граничните стойности на чувствителност, са много редки или все още не са докладвани. Тестовите за идентификация и определяне на антимикробната чувствителност на такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато не бъде представено доказателство по отношение на клиничния отговор към потвърдени изолати със стойности на МИК, надхвърлящи текущите гранични стойности, те трябва да се докладват като резистентни.
- e) Граничните стойности са приложими за дневна интравенозна доза от 2 g x 2 и висока доза от най-малко 2 g x 3.

Разпространението на резистентността в индивидуални бактериални щамове може да варира според региона и времето, така че се препоръчва да се събере локална информация относно чувствителността на щамовете преди да се инициира лечение.

Обичайно чувствителни видове	
Грам-положителни аероби	
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен)	
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (вкл. пеницилин-резистентни щамове) ^o	
Грам-отрицателни аероби	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o	
<i>Morganella morganii</i>	
	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^o	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o	
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем по време на употреба	
Грам-положителни аероби	
<i>Staphylococcus aureus</i> ³	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ¹	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺	
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺	
Грам-отрицателни аероби	



<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [°]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [°]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [°]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Организми с вродена резистентност
Грам-положителни аероби
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен)
Грам-отрицателни аероби
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаероби
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

[°] Към датата на публикуване на тази таблица няма налични данни. Първичната литература, стандартните научни трудове и терапевтичните препоръки приемат чувствителността за даденост.

⁺ Процентът на резистентност е над 50% в поне един регион.

[%] Бета-лактамази с разширен сепктър (ESBL)-продуциращите щамове са винаги резистентни.

[‡] В амбулаторни условия, степента на резистентност е <10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на цефепим е линейна при дози в интервала 250 mg - 2 g, прилагани интравенозно. Тя не се променя в хода на лечението.

Разпределение: Средните плазмени концентрации на цефепим наблюдавани при възрастни мъже след еднократна интравенозна инфузия на 500 mg, 1 g и 2 g в продължение на 30 минути.

Средни плазмени концентрации на цефепим (mcg/ml)

Доза на цефепим	0,5 час	1 час	2 часа	4 часа	8 часа	12 часа
1 g интравенозно	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g интравенозно	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

В сравнение с честите микроби, достатъчна терапевтична концентрация е измерена в следните тъкани и биологични течности: урина, жлъчка, интерстициална течност, перитонеалната течност, бронхиална лигавица, апендикс и жлъчен мехур. Тези концентрации са описани в таблицата по-долу.

Средни концентрации на цефепим в тъканите (mcg/g) и биологичните течности (mcg/ml)



Гъкани или течности	Доза/ път на приложение	Проба: среден интервал от време (ч)	Средна концентрация тъкан (mcg/g) биологична течност (mcg/ml)	Средна плазмена концентрация (mcg/ml)
Урина	500 mg интравенозно	0-4 *	292	4,9 **
	1 g интравенозно	0-4 *	926	10,5 **
	2 g интравенозно	0-4 *	3120	20,1 **
Жлъчка	2 g интравенозно	9,4	17,8	9,2
Перитонеална течност	2 g интравенозно	4,4	18,3	24,8
Интерстициална течност	2 g интравенозно	1,5	81,4	72,5
Бронхиална лигавица	2 g интравенозно	4,8	24,1	40,4
Апендикс	2 g интравенозно	5,7	5,2	17,8
Жлъчен мехур	2 g интравенозно	8,9	11,9	8,5
Цереброспинална течност	50 mg/kg/ интравенозно	4,0	4,2	16,7
Хрячка	2 g интравенозно	4,0	7,4	-
Простата	2 g интравенозно	1,0	31,5	-

* Проба от урина, взета в интервал от 0-4 часа след приложението

** Плазмена проба, взета 4 часа след инжектиране.

Средни плазмени концентрации (PL), концентрации в цереброспиналната течност (CSF) и CSF/PL съотношение на цефепим*

* Пациенти на възраст от 3,1 месеца до 12 години (средно 2,6 години)

Проба след време (в часове)	Брой на пациенти	Плазмена концентрация (mcg/ml)	Концентрация в цереброспиналната течност (mcg/ml)	CSF/PL съотношение
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)



Пациенти със съмнение за инфекция на централната нервна система са лекувани с 50 mg/kg цефепим, приложен чрез интравенозна инфузия за 5 до 20 минути на всеки 8 часа. При някои от пациентите, проби от плазмата и цереброспиналната течност са взети след около 1/2, 1, 2, 4 и 8 часа след прекратяване на инфузията на втория и третия ден от лечението.

Тъканното разпределение на цефепим не се променя при дозов интервал от 250 mg - 2 g. Средният обем разпределение в равновесно състояние е 18 l. Свързването на цефепим със серумните протеини е < 16,4 % и е независимо от серумната концентрация на цефепим.

Метаболизъм: Цефепим се метаболизира до N-метилпиролидин, който бързо се превръща в N-оксид. Възстановяването в урината на непроменения цефепим съответства на приблизително 85 % от приложената доза; по-малко от 1 % се отделя под формата на N-метилпиролидин, 6,8 % като N-оксид и 2,5 % като епимер на цефепим.

Елиминиране: Средният елиминационен полуживот на цефепим е около 2 часа и не варира в зависимост от приложената доза (250 mg до 2 g). Не е наблюдавано натрупване при здрави индивиди, получаващи дози до 2 g интравенозно на всеки 8 часа в продължение на 9 дни.

Тоталният телесен клирънс е средно около 120 ml/min.

Средният бъбречен клирънс е 110 ml/min; елиминирането се осъществява почти изключително чрез бъбречни механизми, главно чрез гломерулна филтрация.

Пациенти в напреднала възраст:

От повече от 6 400 възрастни, лекувани с цефепим в клинични проучвания, 35 % са на възраст 65 години и повече, докато 16 % са на възраст 75 години и повече. По време на клиничните проучвания, в които пациенти в напреднала възраст са получавали обичайната препоръчвана за възрастни доза, клиничната ефективност и безопасната употреба са сравними с тези, наблюдавани при по-млади пациенти, с изключение на такива страдащи от бъбречно увреждане. Здрави доброволци на възраст 65 години и повече, които са получили интравенозно единична доза от 1 g цефепим са имали по-високи стойности на AUC и по-ниски стойности на бъбречния клирънс в сравнение с по-млади здрави доброволци. Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Увредена чернодробна функция:

Фармакокинетиката на цефепим не е променена при пациенти с увредена чернодробна функция, които получават единична доза от 1 g. Ето защо не е необходимо да се променя дозата на цефепим, освен ако пациентът не страда едновременно и от бъбречна недостатъчност.

Фармакокинетиката на цефепим не се променя до клинично значима степен при пациенти с муковисцидоза.

Увредена бъбречна функция:

Проучванията при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност показват значително удължаване на елиминационния полуживот. Съществува линейна зависимост между тоталния телесен клирънс и креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане.

Средният елиминационен полуживот при пациенти на хемодиализа е 13 часа (за хемодиализа) и 19 часа при непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа.



Педиатрична популация:

Фармакокинетичните параметри на цефепим по отношение на единични и многократни дози са изследвани при пациенти на възраст между 2 месеца и 16 години, които са получавали дози от 50 mg/kg, прилагани чрез интравенозна инфузия; многократни дози са прилагани на всеки 8 или 12 часа за период от най-малко 48 часа.

Средните плазмени концентрации на цефепим след първата доза са подобни на тези при равновесно състояние, като леко натрупване е наблюдавано с прилагането на допълнителни дози.

Стойностите на другите фармакокинетични параметри при бебета и деца, определени както след първата доза, така и в равновесно състояние не се различават, независимо от схемата на дозиране (на всеки 12 часа или на 8 часа). Не са установени разлики във фармакокинетичните стойности, нито между пациенти от различни възрасти, нито между мъже и жени.

След прилагането на единична доза интравенозно, тоталният телесен клирънс е средно 3,3 ml/min/kg, а обемът на разпределение е 0,3 l/kg. Средният елиминационен полуживот е 1,7 часа. Делът на цефепим, отделен непроменен в урината е 60,4 % от приложената доза, като бъбречният клирънс е основният път за елиминиране, със средна стойност 2,0 ml/min/kg.

Концентрациите на цефепим в цереброспиналната течност в сравнение с тези в плазмата са показани в таблицата по-горе „Средни плазмени концентрации (PL), концентрации в цереброспиналната течност (CSF) и CSF/PL съотношение на цефепим”.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност. Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргинин

6.2 Несъвместимости

Както при повечето бета-лактамни антибиотици, разтворите на цефепим не трябва да се прибавят към разтвори на метронидазол или нетилмицин сулфат поради физическа и химическа несъвместимост.

Ако все пак е предписана съпътстваща терапия, всеки от тези антибиотици трябва да се прилага отделно.

Внимание:



Тези разтвори са несъвместими с аминофилин.

Тези лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

След разтваряне/разреждане:

Разтворите на цефепим трябва да се използват веднага след приготвяне.

Химичната и физична стабилност при употреба е доказана в продължение на два часа при 25 °С.

Ст микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура от 2 до 8 °С, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне/разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Дани за опаковката

Цефепим Каби 1 g: 15 ml стъклен флакон тип III или 20 ml стъклен флакон тип II, затворени с хлоробутилова гумена запушалка, съдържащи 1 g цефепим.

Видове опаковки:

1 флакон

10 флакона

50 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди всяко приложение, парентералните разтвори трябва да се преглеждат визуално за да се установи, че не съдържат частици.

При съхранение разтворът може да промени цвета си (от безцветен до кехлибарено жълт), без това да повлияе на активността на продукта.

Съвместимости



Цефепим е съвместим със следните разтворители и разтвори: 0,9% натриев хлорид (с или без 5% декстроза), 10% декстроза, разтвор на Рингер (с или без 5% декстроза), М/6 натриев лактат.

Инструкции за разтваряне

За директно интравенозно приложение, разтворете Цефепим Каби със стерилна вода за инжекции, 5% разтвор на декстроза за инжекции или 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции, в обемите посочени в таблицата по-долу „Приготвяне на разтвори на цефепим”.

За интравенозна инфузия, пригответе разтвор на 1 g цефепим, както е описано по-горе за директно интравенозно приложение, и добавете подходящо количество от получения разтвор в контейнер с една от съвместимите интравенозни течности.

Приготвяне на разтвори на цефепим

Дозировка и начин на приложение	Обем на разтворителя, който да се добави (ml)	Приблизителен получен обем на флакона (ml)	Приблизителна концентрация на цефепим (mg/ml)
интравенозно флакон от 1 g	10	11,4	90

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37,
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120366

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

10 юли 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2020 г.

