

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cripeme, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera 2 g cefepimu (*Cefepimum*) w postaci cefepimu dichlorowodorku jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Proszek barwy białej do bładożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież

Zakażenia wywołane przez patogeny wrażliwe na działanie cefepimu:

- zapalenie płuc
- ciężkie zakażenia dróg moczowych
- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- empiryczne leczenie pacjentów z gorączką neutropeniczną

Stosowanie cefepimu w monoterapii jest wskazane u pacjentów z gorączką neutropeniczną.

Stosowanie leku przeciwbakteryjnego w monoterapii może nie być odpowiednie dla pacjentów z dużym ryzykiem ciężkich zakażeń (np. u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu szpiku kostnego, z niedociśnieniem tętniczym w momencie rozpoznania, z chorobą rozrostową układu krwiotwórczego lub ciężką bądź długotrwałą neutropenią). Dane, które potwierdzałyby skuteczność monoterapii cefepimem u tych pacjentów, są niewystarczające.

- ciężkie i (lub) powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej i zapalenie pęcherzyka żółciowego
- zapobieganie zakażeniom związanym z zabiegami chirurgicznymi w obrębie jamy brzusznej

Dzieci (w wieku od 2 miesięcy do 12 lat)

Leczenie zakażeń wywołanych przez patogeny wrażliwe na działanie cefepimu:

- ciężkie zapalenie płuc
- ciężkie zakażenia dróg moczowych
- zakażenia skóry i tkanek miękkich
- empiryczne leczenie pacjentów z gorączką neutropeniczną

Stosowanie cefepimu w monoterapii jest wskazane u pacjentów z gorączką neutropeniczną.

Stosowanie leku przeciwbakteryjnego w monoterapii może nie być odpowiednie dla pacjentów z dużym ryzykiem ciężkich zakażeń (np. u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu szpiku kostnego, z niedociśnieniem tętniczym w momencie rozpoznania, z istniejącą chorobą rozrostową układu krwiotwórczego lub ciężką bądź długotrwałą neutropenią). Dane, które potwierdzałyby skuteczność monoterapii cefepimem u tych pacjentów, są niewystarczające.

- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i sposób podawania cefepimu zależą od rodzaju i ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu, czynności nerek i ogólnego stanu pacjenta.

Cefepim można podawać albo dożylnie w postaci wstrzyknięcia lub krótkotrwałej infuzji (trwającej 30 minut), albo domięśniowo w głębokim wstrzyknięciu w duży mięsień.

Podanie dożylne preferuje się u pacjentów z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zakażeniami, zwłaszcza jeśli istnieje możliwość wstrząsu.

Produkt leczniczy należy podawać przez 3 do 5 minut we wstrzyknięciu dożylnym bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji podczas podawania odpowiedniego płynu do infuzji dożylnych.

- *Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg (w przybliżeniu w wieku powyżej 12 lat)*
Zalecone dawkowanie dla dorosłych i młodzieży o masie ciała większej niż 40 kg i z prawidłową czynnością nerek przedstawiono w poniższej tabeli.

Ciężkość zakażenia	Dawka i droga podania	Przerwy między dawkami
Zakażenia lekkie do umiarkowanych	1 g dożylnie lub domięśniowo	12 godzin
Umiarkowane do ciężkich zakażenia skóry i tkanek miękkich	2 g dożylnie	12 godzin
Zakażenia ciężkie	2 g dożylnie	12 godzin
Zakażenia bardzo ciężkie lub zagrażające życiu	2 g dożylnie	8 godzin

W zapobieganiu zakażeniom związanym z zabiegami chirurgicznymi w obrębie jamy brzusznej pojedynczą dawkę 2 g cefepimu podaje się w 30-minutowej infuzji 60 minut przed zabiegiem, a następnie należy podać 500 mg metronidazolu. Dawkę metronidazolu należy przygotować i podać zgodnie z zaleceniami zawartymi w oficjalnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ze względu na niezgodność między produktem Critipeme a metronidazolem, obu leków nie wolno podawać razem (patrz punkt 6.2). Przed podaniem metronidazolu zaleca się przepłukanie linii infuzyjnej odpowiednim płynem.

Jeśli operacja trwa dłużej niż 12 godzin, infuzję należy powtórzyć po 12 godzinach.

- *Dzieci*

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do około 12 lat, do 40 kg masy ciała			
Rodzaj zakażenia	Dawka	Przerwy między dawkami	Czas trwania leczenia
Zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich	50 mg/kg mc.	12 godzin ciężkie zakażenia: 8 godzin	10 dni
Bakteryjne zapalenie opon mózgowych i empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej	50 mg/kg mc.	8 godzin	7 do 10 dni

Doświadczenie dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Na podstawie danych uzyskanych u dzieci z grupy wiekowej powyżej 2 miesięcy i z uwzględnieniem modelu farmakokinetycznego zaleca się, aby dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy otrzymywały dawkę 30 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin. Dawka 50 mg/kg mc. u pacjentów w wieku powyżej 2 miesięcy i dawka 30 mg/kg mc. u pacjentów w wieku od 1 do 2 miesięcy są porównywalne z dawką 2 g u dorosłych. Pacjentów należy uważnie kontrolować podczas podawania produktu Critipeme.

U dzieci o masie ciała większej niż 40 kg należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych. Pacjentom o masie ciała mniejszej lub równej 40 kg należy podawać mniejsze dawki (patrz „Dzieci”).

Dzieciom nie należy podawać dawki większej od maksymalnej dawki dobowej dla dorosłych (2 g co 8 godzin). Jest tylko ograniczone doświadczenie dotyczące podawania dzieciom produktu we wstrzyknięciu domięśniowym. Dane o wchłanianiu podawanego domięśniowo cefepimu u dzieci są ograniczone.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, jeśli nie występują jednocześnie zaburzenia czynności nerek.

- *Zaburzenia czynności wątroby u dorosłych*

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

- *Zaburzenia czynności nerek u dorosłych*

Cefepim jest wydalany przez nerki prawie wyłącznie w procesie przesączania kłębuszkowego. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <50 ml/min) dawkę cefepimu trzeba zmodyfikować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (z wyjątkiem pacjentów poddawanych dializie, patrz niżej) zalecana dawka początkowa jest taka sama, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Jeśli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl), przybliżony klirens kreatyniny (CRCL) można określić, stosując wzór Cockcrofta. Stężenie kreatyniny w surowicy powinno odpowiadać czynności nerek w stanie stacjonarnym:

$$\text{Mężczyźni: klirens kreatyniny [ml/min]} = \frac{\text{masa ciała [kg]} \times (140 - \text{wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

$$\text{Kobiety: klirens kreatyniny [ml/min]} = 0,85 \times \text{klirens kreatyniny u mężczyzn}$$

Poniższa tabela przedstawia dawkę podtrzymującą dla dorosłych z zaburzeniami czynności nerek.

Klirens kreatyniny [ml/min]	Zalecana dawka podtrzymująca		
	>50	(Zwykła dawka, modyfikacja nie jest konieczna)	
	2 g co 8 godzin	2 g co 12 godzin	1 g co 12 godzin
30-50	2 g co 12 godzin	2 g co 24 godziny	1 g co 24 godziny
11-29	2 g co 24 godziny	1 g co 24 godziny	500 mg co 24 godziny
≤10	1 g co 24 godziny	500 mg co 24 godziny	250 mg co 24 godziny
Hemodializa	500 mg co 24 godziny	500 mg co 24 godziny	500 mg co 24 godziny

- *Pacjenci poddawani dializie*

W ciągu 3-godzinnej hemodializy około 68% całkowitej ilości cefepimu podanego na początku sesji zostaje usunięte z organizmu. Farmakokinetyka wskazuje, że u pacjentów poddawanych dializie konieczne jest zmniejszenie dawki. Dawkowanie cefepimu u tych pacjentów jest następujące: w 1. dniu dawka początkowa 1 g, następnie 500 mg/dobę we wszystkich zakażeniach z wyjątkiem gorączki neutropenicznej. W dniu dializy cefepim należy podawać po zakończeniu sesji hemodializy. Jeśli to możliwe, cefepim należy zawsze podawać o tej samej porze dnia.

Pacjentom poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej cefepim można podawać w zwykłych dawkach zalecanych dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale wyłącznie co 48-godzin.

• *Zaburzenia czynności nerek u dzieci*

Ponieważ cefepim jest wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), dawkę należy również zmodyfikować u pacjentów w wieku poniżej 12 lat z zaburzeniami czynności nerek.

Dawka 50 mg/kg mc. (u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 12 lat) i dawka 30 mg/kg mc. (u pacjentów w wieku od 1 do 2 miesięcy) są porównywalne z dawką 2 g u dorosłych.

Dawka podtrzymująca u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat z zaburzeniami czynności nerek:

Klirens kreatyniny [ml/min]	Zalecana dawka podtrzymująca u dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy do 12 lat
>50	Zwykła dawka, modyfikacja nie jest konieczna: 50 mg/kg mc. co 8 godzin lub 50 mg/kg mc. co 12 godzin
30-50	50 mg/kg mc. co 12 godzin lub 50 mg/kg mc. co 24 godziny
11-29	50 mg/kg mc. co 24 godziny lub 25 mg/kg mc. co 24 godziny
≤10	25 mg/kg mc. co 24 godziny lub 12,5 mg/kg mc. co 24 godziny

Jeśli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl), klirens kreatyniny można określić, stosując następujący wzór:

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^3] = \frac{0,55 \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

lub

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

Czas trwania leczenia zależy od obrazu klinicznego. Zasadniczo leczenie należy zawsze kontynuować przez kilka dni po zmniejszeniu się gorączki i ustąpieniu objawów choroby. Leczenie trwa zazwyczaj 7 do 10 dni, jednak w przypadku cięższych zakażeń może być dłuższe. W empirycznym leczeniu gorączki neutropenicznej leczenie trwa zazwyczaj 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Produkt leczniczy należy rozpuścić przed podaniem. Instrukcja rozpuszczania produktu przed podaniem znajduje się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Critipeme jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, na inne cefalosporyny i antybiotyki beta-laktamowe. Jeśli pacjent jest uczulony na penicylinę, należy uważnie obserwować, czy nie występują u niego objawy możliwej alergii krzyżowej. Ze względu na zawartość L-argininy, stosowanie produktu Critipeme jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na L-argininę i z kwasicą. Z tego względu zalecana jest ostrożność w przypadku hiperkaliemii. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie alergią (zwłaszcza na produkty lecznicze) lub z astmą oskrzelową, pokrzywką i z katarzem siennym.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, np. ze zmniejszonym wydalaniem moczu na skutek tych zaburzeń (klirens kreatyniny <50 ml/min) lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, dawkę produktu Critipeme należy zmodyfikować w celu skompensowania zmniejszonego wydalania. Ze względu na to, że standardowe dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, może być przyczyną dużego i przedłużonego utrzymywania się stężenia 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 5.2).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano ciężkie działania niepożądane, w tym 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, którzy otrzymywali produkt Critipeme w dawkach większych niż zalecane.

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

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym produktu Critipeme, obserwowano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. CDAD - *Clostridium difficile*-associated diarrhoea), o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których po leczeniu antybiotykiem wystąpi biegunka. Konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, gdyż przypadki CDAD opisywano do 2 miesięcy po leczeniu lekami przeciwbakteryjnymi. W razie potwierdzenia lub podejrzenia wystąpienia CDAD konieczne jest natychmiastowe przerwanie terapii antybiotykowej, która nie jest skierowana przeciwko *C. difficile*.

Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, przed rozpoczęciem leczenia cefepimem należy przeprowadzić uważne rozpoznanie w celu ustalenia, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości na cefepim, cefalosporyny, penicyliny lub inne leki. W razie uczulenia na penicyliny konieczna jest baczna obserwacja, czy nie występują objawy możliwej alergii krzyżowej (patrz punkt 4.3). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na cefepim, leczenie trzeba przerwać. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, konieczne jest pilne rozpoczęcie leczenia.

Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków, podczas stosowania produktu Critipeme może nastąpić nasilony wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Jeśli jednocześnie z produktem Critipeme stosuje się produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym (np. antybiotyki aminoglikozydowe lub silne leki moczopędne), należy uważnie kontrolować czynność nerek pacjenta. Konieczne jest monitorowanie równowagi kwasowo-zasadowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród ponad 6400 dorosłych leczonych produktem Critipeme w ramach badań klinicznych, 35% stanowili pacjenci w wieku powyżej 65 lat, z czego 16% było w wieku powyżej 75 lat. W badaniach klinicznych bezpieczeństwo stosowania i skuteczność cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących zwykłe dawki dla dorosłych były porównywalne z obserwowanymi u pozostałych pacjentów, jeśli nie mieli oni zaburzeń czynności nerek. Obserwowano tylko nieznaczne, w porównaniu z młodszymi pacjentami, wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i mniejszy klirens nerkowy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.2).

Cefepim jest wydalany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko działania toksycznego jest większe.

Ponieważ prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę dla nich należy ustalać z zachowaniem ostrożności i kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Jeśli dla pacjenta w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek nie zmodyfikowano dawki cefepimu, występowały ciężkie działania niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzona świadomość ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (również niedrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rzadko podczas leczenia cefepimem może występować fałszywie dodatni wynik testu Coombsa (patrz punkt 4.8). Również fałszywie dodatnie mogą być wyniki oznaczania glukozy w moczu metodami nieenzymatycznymi. Podczas jednoczesnego stosowania z pętlowymi lekami moczopędnymi lub antybiotykami aminoglikozydowymi należy kontrolować czynność nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania cefepimu u kobiet w ciąży nie zostało potwierdzone. Cefepim można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy przewidywana korzyść z leczenia uzasadnia możliwe ryzyko.

Cefepim przenika w bardzo małym stężeniu do mleka kobiecego. Z tego względu podczas leczenia pokarm należy odciągać i wylewać.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zaliczono do wymienionych kategorii zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, terminologią oraz częstością według MedDRA: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Określenie wg MedDRA
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Niezbyt często	drożdżycy jamy ustnej, zapalenie pochwy
	Rzadko	drożdżycy
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	dodatni odczyn Coombsa
	Często	wydłużenie czasu protrombinowego i czasu częściowej tromboplastyny, niedokrwistość, eozynofilia
	Niezbyt często	małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Częstość nieznana	niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	reakcja anafilaktyczna
	Częstość nieznana	wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Częstość nieznana	fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Częstość nieznana	splątanie, omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Niezbyt często	ból głowy

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
Miodowa 15

	Rzadko	napady drgawkowe, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Częstość nieznana	śpiączka, stupor, encefalopatia, zaburzona świadomość, drgawki miokloniczne
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
	Rzadko	rozszerzenie naczyń krwionośnych
	Częstość nieznana	krwotok*
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Rzadko	duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	biegunka
	Niezbyt często	zapalenie okrężnicy (w tym rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy), nudności, wymioty
	Rzadko	ból brzucha, zaparcie
	Częstość nieznana	dolegliwości żołądkowo-jelitowe
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny całkowitej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	wysypka
	Niezbyt często	rumień, pokrzywka, świąd
	Częstość nieznana	toksyczne martwicze oddzielanie naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy
	Częstość nieznana	niewydolność nerek, toksyczna nefropatia*
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Rzadko	świąd narządów płciowych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	reakcje w miejscu infuzji, ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	gorączka
	Rzadko	dreszcze
<i>Badania diagnostyczne</i>	Często	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

* To działanie niepożądane jest ogólnie uznane za działanie związane z całą klasą leków.

U małych dzieci, niemowląt i u dzieci profil bezpieczeństwa produktu Critipeme był podobny do obserwowanego u dorosłych. W badaniach klinicznych najczęściej występującą reakcją niepożądaną, w jakikolwiek sposób związaną przyczynowo ze stosowaniem cefepimu, była wysypka.

4.9 Przedawkowanie

W przypadkach ciężkiego przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, hemodializa może być pomocna w usunięciu cefepimu z organizmu. Zastosowanie dializy otrzewnowej nie przynosi korzyści. Niezamierzone przedawkowanie występowało, gdy pacjenci z zaburzeniami czynności nerek otrzymywali produkt w dużych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4). Do objawów przedawkowania należy encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym splątanie, omamy, stupor i śpiączka), drgawki miokloniczne i pobudzenie nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.8).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miłkowska 15

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny czwartej generacji.
Kod ATC: J01DE01

Mechanizm działania

Mechanizm działania cefepimu wynika z hamowania syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) na skutek hamowania aktywności białek wiążących penicylinę (PBP), np. transpeptydaz. Skutkiem jest działanie bakteriobójcze.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność w znacznym stopniu zależy od czasu, w którym stężenie leku przekracza wartość MIC (minimalne stężenie hamujące) wobec danego patogenu.

Mechanizmy oporności

Oporność cefepimu może wynikać z przedstawionych niżej mechanizmów.

Inaktywacja beta-laktamaz. Cefepim może być hydrolizowany przez określone beta-laktamazy, zwłaszcza beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. extended-spectrum beta-lactamases), występujące na przykład w szczepach *Escherichia coli* lub *Klebsiella pneumoniae*.

Zmniejszone powinowactwo PBP do cefepimu. Nabyta oporność pneumokoków i innych paciorkowców spowodowana jest powstałymi w wyniku mutacji modyfikacjami w obrębie istniejących białek wiążących penicyliny. Z drugiej strony, powstawanie dodatkowego PBP ze zmniejszonym powinowactwem do cefepimu warunkuje oporność w przypadku gronkowców opornych na metycylinę (oksacylinę).

U Gram-ujemnych bakterii nieodpowiednie przenikanie cefepimu przez zewnętrzną ścianę komórki może prowadzić do niewystarczającego hamowania PBP.

Cefepim może być czynnie usuwany z komórki bakteryjnej na skutek aktywności białek działających na zasadzie pompy wypływowej.

Istnieje częściowa lub pełna oporność krzyżowa między cefepimem a innymi cefalosporynami i penicylinami.

Stężenia graniczne

Badanie cefepimu przeprowadza się stosując standardowe serie rozcieńczeń. Określono następujące wartości MIC wobec wrażliwych i opornych drobnoustrojów:

Stężenia graniczne według EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogen	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 mg/l	>8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.*</i>	—*	—*
<i>Streptococcus spp.</i> (grupy A, B, C, G)	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l

Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem drobnoustroju**	≤4 mg/l	>8 mg/l
--	---------	---------

* Dla gronkowców stosowano wynik testu przeprowadzonego z oksacyliną. Gronkowce odporne na metycylinę (oksacylinę) uznano za odporne na cefalosporyny.

** Głównie na podstawie parametrów farmakokinetycznych surowicy.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że skuteczność cefepimu może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty. Należy dokonać oceny mikrobiologicznej z wykryciem patogenu i ustaleniem jego wrażliwości na cefepim, zwłaszcza w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia leczenia.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (wrażliwe na penicylinę)^o

Streptococcus pneumoniae (w tym szczepy odporne na penicylinę)

Streptococcus pyogenes^o

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Haemophilus influenzae^o

Klebsiella oxytoca[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Moraxella catarrhalis^o

Morganella morganii

Proteus mirabilis[%]

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa^{#1}

Serratia liquefaciens^o

Serratia marcescens

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Staphylococcus aureus*³

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁻

Staphylococcus hominis⁻

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia⁺

Gatunki z wrodzoną opornością

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus odporne na metycylinę

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

Inne drobnoustroje

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

- ° W czasie publikacji tej tabeli bieżące dane nie były dostępne. Wrażliwość przyjmuje się na podstawie podstawowej literatury, standardowych prac i wskazań terapeutycznych.
- + Współczynnik oporności wynosi ponad 50% w co najmniej jednym regionie.
- # Na oddziałach intensywnej terapii współczynnik oporności wynosi >10%.
- % Wytwarzające beta-laktamazę szczepy o rozszerzonym spektrum substartowym (ESBL) są zawsze odporne.
- ³ Współczynnik oporności w warunkach ambulatoryjnych wynosi <10%.
- ¹ W szczepach wyizolowanych od szczególnych grup pacjentów (np. pacjentów z mukowiscydozą) współczynnik oporności wynosi >10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakodynamika cefepimu ma przebieg liniowy w zakresie dawek od 250 mg do 2 g podawanych dożylnie i od 500 mg do 2 g podawanych domięśniowo, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Wchłanianie

Cefepim podany domięśniowo jest przeważnie całkowicie wchłaniany.

Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom 2 g cefepimu w ciągu 30 minut największe stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło 126 do 193 $\mu\text{g/ml}$, a po domięśniowym podaniu tej samej dawki – 57,5 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Cefepim przenika łatwo do płynów ustrojowych i tkanek.

W zakresie dawek od 250 mg do 2 g względna dystrybucja tkankowa cefepimu nie zmienia się w zależności od podanej dawki. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18 l. Nie dowiedziono kumulacji leku u zdrowych osób, które przez 9 dni otrzymywały dożylnie cefepim w dawkach do 2 g co 8 godzin. Wiązanie cefepimu z białkami surowicy jest mniejsze niż 19% i nie zależy od stężenia leku w surowicy. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

Metabolizm

Cefepim jest metabolizowany w niewielkim zakresie. Głównym metabolitem w moczu jest tlenek N-metylopirolidynowy, amina trzeciorzędowa, odpowiadająca tylko około 7% dawki.

Wydalenie

Średni całkowity klirens ustrojowy cefepimu wynosi 120 ml/min, a średni klirens nerkowy 110 ml/min, co wskazuje, że cefepim jest prawie wyłącznie wydalany przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. Około 85% podanej dawki cefepimu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, co prowadzi do dużego stężenia cefepimu w moczu. Po podaniu dożylnym 500 mg cefepimu, w osoczu nie był on wykrywany już po 12 godzinach, a w moczu po 16 godzinach.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dystrybucję cefepimu badano u kobiet i mężczyzn w podeszłym wieku (>65 lat). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku były podobne jak u pozostałych dorosłych, ale u osób w podeszłym wieku obserwowano nieznaczne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i zmniejszenie wartości klirensu nerkowego. U pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2 „Zaburzenia czynności nerek u dorosłych” oraz punkt 4.4 „Pacjenci w podeszłym wieku”).

Kinetyka cefepimu nie zmienia się po podaniu pojedynczej dawki 1 g pacjentom z mukowiscydozą i zaburzeniami czynności wątroby. Modyfikacja dawki nie jest zatem konieczna.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miłkowska 15

Dzieci

Farmakokinetykę cefepimu badano u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 16 lat, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg/kg mc. w infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu domięśniowym, bądź wielokrotne dawki 50 mg/kg mc. co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin.

Wchłanianie. Średnia biodostępność cefepimu po wstrzyknięciu domięśniowym wynosiła 82%.

Dystrybucja. Średnie stężenia cefepimu w osoczu po podaniu dawki początkowej były podobne do stężenia w stanie stacjonarnym. Nieznaczłą kumulację leku obserwowano jedynie po dawkowaniu wielokrotnym. Średnie maksymalne stężenie cefepimu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu domięśniowym wynosiło 68 µg/ml i występowało średnio po 0,75 godziny. Średnie najmniejsze stężenie w stanie stacjonarnym cefepimu podanego we wstrzyknięciu domięśniowym wynosiło po 8 godzinach 6,0 µg/ml.

Eliminacja. Po jednorazowym podaniu dożylnym średni klirens ustrojowy cefepimu wynosił 3,3 ml/min/kg, a średnia objętość dystrybucji 0,3 l/kg. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny.

Z moczem wydalane jest w postaci niezmiennionej 60,4% podanej dawki cefepimu. Cefepim wydalany jest głównie przez nerki, a średni klirens nerkowy wynosi 2,0 ml/min/kg.

Wartości innych parametrów farmakokinetycznych były takie same u niemowląt i u dzieci po podaniu dawki początkowej i po uzyskaniu stanu stacjonarnego w przypadku dawkowania co 12 lub co 8 godzin. Nie stwierdzono różnic w wartościach tych parametrów w zależności od wieku dzieci (w zakresie od 2 miesięcy do 12 lat) ani od płci.

Zaburzenia czynności nerek

Badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu wykazały, że okres półtrwania w fazie eliminacji w przypadku zaburzeń czynności nerek jest znacząco wydłużony. U takich pacjentów istnieje liniowa zależność między klirensem ustrojowym a klirensem kreatyniny. U pacjentów poddawanych dializie (hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej) okres półtrwania wynosi od 13 do 19 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wprawdzie długotrwałe badania działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone na zwierzętach, to badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że cefepim nie ma właściwości genotoksycznych. Badania na zwierzętach wykazały, że dawki dobowe, które przekraczają do 10-krotnie dawki zalecane u ludzi, nie mają bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, rozwój zarodka i płodu, czas trwania ciąży lub rozwój około- i pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia fizycznych bądź chemicznych niezgodności roztworów produktu Critipeme **nie mieszać** z następującymi antybiotykami: metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną, siarczanem tobramycyny ani siarczanem netylmycyny. Jeśli wskazane jest leczenie skojarzone, leki te trzeba podawać osobno.

Jeśli umożliwia to roztwór lub pojemnik, każdy produkt do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawiera stałych cząstek.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miłkowska 15

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

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Sporządzony roztwór

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 24 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C lub przez 7 dni w temperaturze nie większej niż od 2°C do 8°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że sposób otwarcia fiolki i sporządzania roztworu wyklucza ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego. Raz otwarty produkt można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze nie większej niż od 2°C do 8°C. Za inny czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Gotowy produkt

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony roztwór

Warunki przechowywania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy halogenobutylovej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 1 i 10 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Podanie dożylnie

Produkt Critipeme jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji: jałowa woda do wstrzykiwań, 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań, 10% roztwór glukozy do wstrzykiwań, 6 M roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań, 5% roztwór glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, mleczanowy roztwór Ringera i 5% roztwór glukozy z mleczanowym roztworem Ringera do wstrzykiwań.

W celu bezpośredniego podania produktu we wstrzyknięciu dożylnym zawartość ampułki rozpuszcza się w 5 lub 10 ml wody do wstrzykiwań, 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, jak wskazano w poniższej tabeli. Sporządzony roztwór podaje się powoli przez 3 do 5 minut albo bezpośrednio do żyły, albo poprzez zestaw do infuzji w czasie, gdy pacjent otrzymuje w infuzji dożylny zgodny roztwór.

W celu podania infuzji dożylnej, proszek rozpuszcza się w taki sposób, jak opisano dla bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego. Odpowiednią ilość sporządzonego roztworu dodaje się do pojemnika infuzyjnego, zawierającego zgodny roztwór do infuzji dożylnej.

Podanie domięśniowe

Roztwór produktu Critipeme trzeba sporządzać z użyciem jednego z następujących roztworów: woda do wstrzykiwań, 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, 5% roztwór glukozy do

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10-352 Warszawa
ul. Nowa 15

wstrzykiwań, woda do wstrzykiwań z parabenami lub alkoholem benzylovym. Wprawdzie roztwór produktu Critipeme można sporządzać z 0,5% lub 1% roztworem lidokainy, nie jest to na ogół konieczne, gdyż podanie domięśniowe jest bezbolesne lub wywołuje jedynie lekki ból.

Tabela przedstawia zalecenia dotyczące sporządzania roztworu:

Moc	Dodany rozpuszczalnik [ml]	Uzyskana objętość [ml]	Przybliżone stężenie [mg/ml]
0,5 g dożylnie	5,0	5,7	90
1 g dożylnie	10,0	11,4	90
2 g dożylnie	10,0	12,8	160
0,5 g domięśniowo	1,5	2,2	230
1 g domięśniowo	3,0	4,4	230

Sporządzony roztwór należy podawać przez około 30 minut.

Niezgodności, patrz punkt 6.2.

Sporządzony roztwór należy obejrzeć. Stosować można tylko roztwór bez widocznych cząstek.

Stosować wyłącznie przejrzyste roztwory.

Roztwory cefepimu, jak innych cefalosporyn, mogą nabrać żółtego do bursztynowego zabarwienia, zależnie od warunków przechowywania. Nie ma to jednak ujemnego wpływu na działanie produktu leczniczego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17830

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

2011-03-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-03-02

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Mińska 115

2011-03-02