CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Cefepime AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cefepime AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Każda fiolka zawiera 1 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodorku jednowodnego (1,19 g).

Cefepime AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Każda fiolka zawiera 2 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodorku jednowodnego (2,38 g).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Krystaliczny proszek o barwie białej do białawej.

Po rekonstytucji pH roztworu wynosi 4,2-5,2, a osmolalność 383 - 389 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefepime AptaPharma jest wskazany do leczenia niżej wymienionych ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U dorosłych pacjentów i dzieci w wieku powyżej 12 lat o masie ciała > 40 kg:
Leczenie pacjentów z bakteriemią, która występuje w związku z którymkolwiek z poniżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzewana o taki związek:

- pozaszpitalne zakażenia dolnych dróg oddechowych i ciężkie zapalenie płuc,
- powikłane i niepowikłane zakażenia układu moczowego,
- stany gorączkowe u pacjentów z neutropenią. W leczeniu empirycznym pacjentów z gorączką neutropeniczną: monoterapia cefepimem jest wskazana w leczeniu empirycznym pacjentów z gorączką neutropeniczną. U pacjentów narażonych na duże ryzyko ciężkiego zakażenia (np. pacjentów niedawno poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego, pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, nowotworami układu krwiotwórczego lub z ciężką lub długotrwałą neutropenią) monoterapia antybiotykiem może nie być wskazana. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii. (Patrz punkt 5.1.).
- zakażenie dróg żółciowych.

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

- stany gorączkowe u pacjentów z neutropenią, gdy przewidywany czas trwania neutropenii jest krótki. Dostępne dane kliniczne dotyczące niemowląt i dzieci nie pozwalają na zalecenie stosowania cefepimu w monoterapii.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek:

Zazwyczaj zalecane dawki w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami są następujące:

Rodzaj zakażenia	**Wielkość dawki pojedynczej, droga podania**	**Częstość podania**
Pozaszpitalne zakażenia dróg oddechowych **Niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek**	1 g *iv.* lub *im.*	2 razy na dobę
Ciężkie zakażenia: posocznica/bakteriemia, zapalenie płuc, powikłane zakażenia dróg moczowych, zakażenia dróg żółciowych.	2 g *iv.*	2 razy na dobę
Stany gorączkowe u pacjentów z neutropenią*	2 g *iv.*	2 do 3 razy na dobę
Ciężkie zakażenia *Pseudomonas*	2 g *iv.*	3 razy na dobę

* Dawkę 2 g trzy razy na dobę stosowano wyłącznie w monoterapii

Leczenie trwa zazwyczaj od 7 do 10 dni, jednak w cięższych zakażeniach może być dłuższe. Empiryczne leczenie epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią trwa zazwyczaj 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:
Cefepim jest wydalany przez nerki wyłącznie na drodze filtracji kłębuszkowej. W związku z tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe < 50 mL/min) należy dostosować dawkowanie, aby zrekompensować mniejszą szybkość wydalania przez nerki. W celu ustalenia dawki podtrzymującej należy ocenić filtrację kłębuszkową.

Kryteria dostosowania dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek opisano w poniższej tabeli:

	Klirens kreatyniny (mL/min)			
Dawka normalna	**50 – 30**	**29 – 11**	**≤ 10**	**Hemodializa**
1 g, dwa razy na dobę	1 g, raz na dobę	500 mg, raz na dobę	250 mg, raz na dobę	dawka nasycająca: 1 g następnie 500 mg raz na dobę*
2 g, dwa razy na dobę	2 g, raz na dobę	1g, raz na dobę	500 mg, raz na dobę	dawka nasycająca: 1 g następnie 500 mg raz na dobę*
2 g, trzy razy na dobę	1 g, trzy razy na dobę	1 g, dwa razy na dobę	1 g, raz na dobę	dawka nasycająca: 1 g następnie 500 mg raz na dobę*
50 mg/kg mc. trzy razy na dobę	25 mg/kg mc. trzy razy na dobę	25 mg/kg mc. dwa razy na dobę	25 mg/kg mc. jeden raz na dobę	

* W dniach, w których odbywa się dializa, lek należy podawać po jej zakończeniu.

Jeżeli dostępna jest tylko wartość stężenia kreatyniny w surowicy, do oszacowania klirensu kreatyniny można zastosować poniższy wzór Cockcrofta i Gaulta. Stężenie kreatyniny w surowicy powinno odpowiadać czynności nerek w stanie stacjonarnym:

$$\text{mężczyźni: } CrCl = \frac{\text{masa ciała (w kg) x (140 - wiek [w latach])}}{\text{72 x stężenie kreatyniny w surowicy (w mg/dL)}}$$

kobiety: CrCl = 0.85 x klirens kreatyniny obliczony u mężczyzn

U pacjentów poddawanych hemodializie właściwości farmakokinetyczne cefepimu wskazują na konieczność zmniejszenia dawki. Pacjenci ci muszą otrzymać dawkę nasycającą 1 g w pierwszej dobie leczenia, a następnie 500 mg w kolejnych dniach. Około 68% całkowitej ilości cefepimu obecnego w organizmie zostaje wydalone w ciągu 3 godzin dializy. W dniach dializy cefepim należy podać po zakończeniu dializy. Jeśli to możliwe, cefepim należy podawać zawsze o tej samej porze dnia. Pacjentom poddawanym ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej cefepim można podawać w dawkach zalecanych pacjentom z prawidłową czynnością nerek, ale co 48 godzin.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku powyżej 12 lat o masie ciała > *40 kg*
Zalecane dawkowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami zwykle jest takie samo jak dawkowanie u osób dorosłych. Zalecany czas trwania leczenia jest również taki sam jak u osób dorosłych.

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat o masie ciała ≤ 40 kg:
Dawka 50 mg/kg mc. podanie *iv.*, 3 razy na dobę. Dostępne dane kliniczne dotyczące niemowląt i dzieci nie pozwalają na zalecenie stosowania cefepimu w monoterapii.

Czas trwania leczenia jest taki sam jak u osób dorosłych i zwykle wynosi od 7 do 10 dni, chociaż w przypadku cięższych zakażeń może być konieczne dłuższe leczenie. W przypadku leczenia epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią zwykle czas trwania leczenia nie powinien być krótszy niż 7 dni lub do ustąpienia neutropenii.

Sposób podania

Cefepime AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji można podawać dożylnie (*iv*.) w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym od 3 do 5 minut lub w infuzji trwającej 30 minut, lub w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym (*im.*). Cefepime AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji można podawać dożylnie (*iv*.) w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym od 3 do 5 minut lub w infuzji trwającej 30 minut (patrz punkt 6.6).

Sporządzony roztwór Cefepime AptaPharma jest klarowny i praktycznie nie zawiera widocznych cząstek.

4.3 Przeciwwskazania

Cefepim jest przeciwwskazany u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości:
- reakcje nadwrażliwości na cefepim lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- reakcje nadwrażliwości na inne cefalosporyny (patrz punkt 4.4) lub antybiotyki beta-laktamowe (np. penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Encefalopatia
Stosowanie antybiotyków beta-laktamowych wiąże się z ryzykiem wystąpienia encefalopatii (splątanie, zaburzenia świadomości, padaczka lub nieprawidłowe ruchy), zwłaszcza w przypadku przedawkowania i (lub) zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Reakcje nadwrażliwości
W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów alergii należy przerwać leczenie.
Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, zgłaszano ciężkie i sporadycznie zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości.
Przed rozpoczęciem leczenia cefepimem należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący występowania w przeszłości u pacjenta reakcji nadwrażliwości na cefepim, beta-laktamy lub inne produkty lecznicze.
Częstość występowania reakcji krzyżowych między penicyliną a cefalosporynami wynosi 5-10%. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania cefepimu u pacjentów uczulonych na penicylinę. Podczas podawania pierwszej dawki należy uważnie obserwować stan pacjenta.
Nie należy stosować cefalosporyn u pacjentów z natychmiastową reakcją alergiczną na cefalosporyny w wywiadzie. W razie wątpliwości podczas podawania pierwszej dawki musi być obecny lekarz w celu leczenia ewentualnej reakcji anafilaktycznej.
Cefepime AptaPharma, należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub ze skłonnością do alergii.
W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości może być konieczne podanie epinefryny lub rozpoczęcie innego odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Biegunka związana z zakażeniem Clostridioides difficile
Podczas stosowania wielu antybiotyków, w tym cefepimu, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Może być to biegunka o ciężkim nasileniu, takim jak rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, które może zagrażać życiu. Należy rozważyć możliwość wystąpienia zakażenia *C. difficile* u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie leczenia lub po leczeniu antybiotykami, gdyż przypadki zakażenia obserwowano do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Takie zakażenie, rzadko występujące w przypadku stosowania cefalosporyn, wymaga natychmiastowego przerwania leczenia i zastosowania odpowiedniej specyficznej antybiotykoterapii. W takim przypadku należy unikać podawania produktów sprzyjających zastojowi kału.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 mL/min) lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, dawkę cefepimu należy dostosować w celu skompensowania zmniejszonej szybkości eliminacji cefepimu oraz w celu zapobiegania reakcjom klinicznym spowodowanym wysokimi stężeniami antybiotyków w osoczu (patrz punkt 4.2).
Dawkę należy dostosować do stopnia zaburzenia czynności nerek, ciężkości zakażenia oraz wrażliwości drobnoustrojów wywołujących zakażenie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Nadkażenia
Tak jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie cefepimu może prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. W przypadku wystąpienia wtórnego zakażenia podczas leczenia należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Pacjenci w podeszłym wieku
Z ponad 6400 dorosłych pacjentów włączonych do badań klinicznych 35% było w wieku powyżej 65 lat, a 16% w wieku powyżej 75 lat. Zbadano dystrybucję cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Ponieważ jednak czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, dawkę należy dostosować do stanu czynności nerek pacjenta (patrz punkty 4.2 i 5.2).
Zaleca się monitorowanie czynności nerek podczas jednoczesnego stosowania cefepimu z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi antybiotykami (zwłaszcza aminoglikozydami) lub z silnymi lekami moczopędnymi.

Wpływ na wyniki testów diagnostycznych
Opisywano dodatni odczyn Coombs'a bez hemolizy u pacjentów otrzymujących cefepim dwa razy na dobę.
Zgłaszano fałszywie dodatnie wyniki testu redukcyjnego oznaczenia glukozy w moczu w testach z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi. Z tego powodu zaleca się stosowanie testów na glukozę opartych na enzymatycznych reakcjach oksydazy glukozowej.

Zakres działania przeciwbakteryjnego
Ze względu na ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego cefepim nie jest odpowiedni do leczenia niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już znany i wiadomo, że jest wrażliwy lub istnieje bardzo duże podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen będzie wrażliwy na działanie cefepimu (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antybiotyki bakteriostatyczne
Jednoczesne stosowanie antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym może wpływać na działanie antybiotyków beta-laktamowych.

Specyficzne problemy związane z zaburzeniami równowagi INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany).
Opisywano liczne przypadki zwiększonej aktywności doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów otrzymujących antybiotyki. Czynnik zakaźny lub zapalny, a także wiek i stan ogólny pacjenta wydają się być czynnikami ryzyka. W tych okolicznościach trudno jest odróżnić patologię zakaźną od jej leczenia ze względu na występowanie zaburzeń równowagi INR (*ang. International Normalised Ratio*). Jednak niektóre grupy antybiotyków są częściej zaangażowane, w szczególności fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Badania na zwierzętach nie wskazały na to, że cefepim powoduje wady rozwojowe lub ma działanie fetotoksyczne. Ze względu na brak odpowiednich kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży zaleca się stosowanie cefepimu u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne, a korzyść terapeutyczna przewyższa potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią
Cefepim przenika do mleka kobiecego w bardzo małych ilościach, a przyjmowane ilości są znacznie mniejsze niż dawki terapeutyczne.
Dlatego cefepim powinien być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie po bardzo starannej ocenie spodziewanych korzyści i potencjalnego ryzyka. Jeśli u niemowlęcia wystąpi biegunka, kandydoza lub wysypka, należy przerwać karmienie piersią (lub przyjmowanie leku).

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu cefepimu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na szczurach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ten lek może mieć znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, w szczególności ze względu na możliwość wystąpienia encefalopatii (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (terminy MedDRA) i częstości, stosując następujące kategorie: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	kandydoza jamy ustnej
	Rzadko	kandydoza
	Bardzo rzadko	infekcje pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	niedokrwistość, eozynofilia
	Niezbyt często	małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
	Częstość nieznana	niedokrwistość aplastyczna*, niedokrwistość hemolityczna*, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
	Bardzo rzadko	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	omamy**, dezorientacja**
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	ból głowy, parestezje
	Bardzo rzadko	drgawki, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Częstość nieznana	encefalopatia**, drgawki drgawkowe**, zaburzenia

		świadomości**, padaczka**, drgawki miokloniczne**, śpiączka**
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia *iv*., zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia *iv.*
	Bardzo rzadko	niedociśnienie, rozszerzenie naczyń
	Częstość nieznana	krwotok*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka
	Niezbyt często	nudności, wymioty
	Rzadko	zaparcia
	Bardzo rzadko	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	rumień, pokrzywka, świąd
	Częstość nieznana	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	niewydolność nerek
	Częstość nieznana	toksyczna nefropatia*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	reakcja w miejscu infuzji
	Niezbyt często	zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia *im.* lub *iv*., gorączka
	Rzadko	drżenie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	pozytywny test Coombsa
	Często	zwiększenie aktywności fosfataz alkalicznych, AlAT, AspAT, bilirubinemia, wydłużony czas protrombinowy, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
	Niezbyt często	przejściowe zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny
	Bardzo rzadko	zmniejszenie fosforemii
	Częstość nieznana	fałszywie dodatnia glikozuria*

* Działania niepożądane ogólnie uznane za działanie przypisywane innym związkom tej klasy
** Przyjmowanie antybiotyków beta-laktamowych wiąże się z ryzykiem wystąpienia encefalopatii (splątanie, zaburzenia świadomości, padaczka lub nieprawidłowe ruchy), zwłaszcza w przypadku przedawkowania i (lub) zaburzeń czynności nerek, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz

punkt 4.9). Objawy neurotoksyczności ustępują po przerwaniu leczenia i (lub) po hemodializie. Odnotowano kilka przypadków śmierci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Al. Jerozolimskie 181 C
02 - 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przyjmowanie antybiotyków beta-laktamowych wiąże się z ryzykiem encefalopatii (splątanie, zaburzenia świadomości, padaczka lub nieprawidłowe ruchy), zwłaszcza w przypadku przedawkowania i (lub) zaburzenia czynności nerek.
W przypadku ciężkiego przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, hemodializa może być pomocna w zmniejszeniu stężenia cefepimu w surowicy. Zastosowanie dializy otrzewnowej jest nieskuteczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny czwartej generacji;
kod ATC: J01DE01

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo
Pacjenci z gorączką neutropeniczną:
Bezpieczeństwo i skuteczność empirycznego leczenia gorączki neutropenicznej monoterapią cefepimem oceniono w dwóch wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych porównujących monoterapię cefepimem (w dawce 2 g *iv.* co 8 godzin) z monoterapią ceftazydymem (w dawce 2 g *iv.* co 8 godzin). W badaniach uczestniczyło łącznie 317 pacjentów.

Tabela 1: Charakterystyka włączonej do badania populacji pacjentów

Dane demograficzne dotyczące pacjentów kwalifikujących się do oceny (tylko pierwszy epizod)		
	Cefepim	**Ceftazydym**
Całkowity	164	153
Mediana wieku (lata)	56,0 (przedział, 18 – 82)	55,0 (przedział, 16 – 84)
Mężczyzna	86 (52%)	85 (56%)

Kobieta	78 (48%)	68 (44%)
Białaczka	65 (40%)	52 (34%)
Inne nowotwory hematologiczne	43 (26%)	36 (24%)
Guzy lite	54 (33%)	56 (37%)
Mediana bezwzględnej liczby neutrofili (nadir) (komórek/µL)	20,0 (przedział, 0 – 500)	20,0 (przedział, 0 – 500)
Mediana czasu trwania neutropenii (dni)	6,0 (przedział, 0 – 39)	6,0 (przedział, 0 – 32)
Cewnik założony na stałe	97 (59%)	86 (56%)
Profilaktyczna antybiotykoterapia	62 (38%)	64 (42%)
Przeszczep szpiku kostnego	9 (5%)	7 (5%)
SBP < 90 mmHg po włączeniu	7 (4%)	2 (1%)

SBP = Ciśnienie skurczowe

Tabela 2: Zaobserwowany odsetek odpowiedzi klinicznych. Dla wszystkich ocenianych parametrów cefepim był terapeutycznie równoważny ceftazydymowi.

Odpowiedzi w empirycznym leczeniu chorych z gorączką neutropeniczną		
	% odpowiedzi	
Oceniane parametry	**Cefepime (n = 164)**	**Ceftazidime (n = 153)**
Pierwotny epizod ustąpił bez modyfikacji leczenia, bez nowego epizodu gorączki lub zakażenia, a następnie doustna antybiotykoterapia w celu zakończenia leczenia.	51	55
Pierwotny epizod ustąpił bez modyfikacji leczenia, bez nowego epizodu gorączki lub infekcji oraz bez doustnej antybiotykoterapii po leczeniu.	34	39
Przeżycie, modyfikacje w leczeniu.	93	97
Pierwotny epizod ustąpił bez modyfikacji leczenia, a następnie zastosowano doustną antybiotykoterapię w celu zakończenia leczenia.	62	67
Pierwotny epizod ustąpił bez modyfikacji leczenia i bez doustnej antybiotykoterapii po zakończeniu leczenia.	46	51

Nie ma wystarczających danych potwierdzających skuteczność monoterapii cefepimem u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń (w tym u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie szpiku kostnego, pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, nowotworami układu

krwiotwórczego lub ciężką lub przedłużającą się neutropenią). Brak danych dotyczących pacjentów ze wstrząsem septycznym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Skuteczność zależy przede wszystkim od długości okresu, podczas którego stężenie substancji czynnej znajduje się powyżej wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. *minimal inhibitory concentration*) dla danego drobnoustroju chorobotwórczego.

Mechanizmy oporności
Cefepim wykazuje niewielkie powinowactwo do kodowanych chromosomowo beta-laktamaz i znaczną oporność na hydrolizę przez większość beta-laktamaz.
Oporność bakterii na cefepim może wynikać z jednego lub kilku następujących mechanizmów:

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

Zaobserwowano występowanie mechanizmu częściowej lub całkowitej oporności krzyżowej pomiędzy cefepimem a innymi cefalosporynami i penicylinami.

Badanie cefepimu przeprowadza się przy użyciu standardowej serii rozcieńczeń. Dla drobnoustrojów wrażliwych i opornych określono następujące minimalne stężenia hamujące:
Wartości graniczne według Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), wersja 12.0, 2022-01-01:

Drobnoustroje	**Wrażliwe (mg/L)**	**Oporne (mg/L)**
Enterobacterales	≤ 1	> 4
Pseudomonas spp.	≤ 0.001	> 8
Staphylococcus spp.	przypis [1]	przypis [1]
Streptococcus grupy A, B, C i G	przypis [2]	przypis [2]
Streptococcus pneumoniae	≤ 1	> 2
Grupa *Streptococcus viridans*	≤ 0.5	> 0.5
Haemophilus influenzae	≤ 0.25	> 0.25
Moraxella catarrhalis	≤ 4	> 4
Farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stężenia graniczne (niezwiązane z gatunkiem drobnoustroju)	≤ 4	> 8
Aeromonas spp.	≤ 1	> 4

[1] Wrażliwość gronkowców na cefalosporyny stosowane w zakażeniach gronkowcami wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na cefoksytynę.
[2] Wrażliwość paciorkowców z grup A, B, C i G na cefalosporyny wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na penicylinę benzylową.

Wrażliwość

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

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)
Streptococcus pneumoniae (w tym szczepy oporne na penicylinę) º
Streptococcus pyogenes º
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Haemophilus influenzae°
Moraxella catarrhalis°
Morganella morganii
Proteus mirabilis[%]
Proteus vulgaris º
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
Acinetobacter baumannii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Pseudomonas aeruginosa

Gatunki z wrodzoną opornością
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (oporne na metycylinę)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
Stenotrophomonas maltophilia
Bakterie beztlenowe
Bacteroides fragilis
Clostridioides difficile
Inne drobnoustroje
Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.
Legionella spp.
Mycoplasma spp.

° Brak dostępności aktualnych danych w momencie publikowania tabeli. Przyjmuje się wrażliwość według podstawowej literatury, typowych opracowań i zaleceń terapeutycznych.

+ Wskaźnik oporności większy niż 50% przynajmniej w jednym regionie.

% Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są zawsze oporne.

3 W warunkach ambulatoryjnych wskaźnik oporności wynosi <10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne cefepimu mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 250 mg do 2 g w podaniu *iv.* i od 500 mg do 2 g w podaniu *im*. Nie ulegają one zmianie w trakcie leczenia.

Wchłanianie
Po podaniu *im.* cefepim jest szybko i całkowicie wchłaniany.

Dystrybucja
W tabeli poniżej podano średnie stężenia cefepimu w osoczu u dorosłych mężczyzn po pojedynczym 30-minutowym wlewie *iv.* w dawkach 250 mg, 500 mg, 1 g i 2 g i po pojedynczym wstrzyknięciu *im.* dawki 500 mg, 1 g i 2 g:

Średnie stężenia cefepimu w osoczu (µg/ml)

Dawka cefepimu	**0,5 godz.**	**1,0 godz.**	**2,0 godz.**	**4,0 godz.**	**8,0 godz.**	**12,0 godz.**
250 mg *iv.*	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg *iv.*	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 g *iv.*	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g *iv.*	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg *im.*	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g *im.*	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g *im.*	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Stężenia cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Średnie stężenie cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka/ droga podania	Próbkowanie: średni przedział czasu (godz.)	Średnie stężenie w tkankach (µg/g) i płynach ustrojowych (µg/mL)	Średnie stężenie w osoczu (µg/mL)
Mocz	500 mg *iv.* 1 g *iv.* 2 g *iv.*	0 – 4* 0 – 4* 0 – 4*	292 926 3,120	4.,9** 10.,5** 20,1**
Żółć	2 g *iv.*	9	11,2	9,2
Płyn otrzewnowy	2 g *iv.*	4,4	18,3	24,8
Płyn śródmiąższowy	2 g *iv.*	1,5	81.4	72,5
Śluz oskrzelowy	2 g *iv.*	4,8	24,1	40,4
Załącznik	2 g *iv.*	5,7	5,2	17,8
Pęcherzyk żółciowy	2 g *iv.*	9,6	8,1	8,5

* Próbka moczu pobrana w ciągu 0-4 godz. po podaniu leku
** Próbka osocza pobrana 4 godziny po wstrzyknięciu

W zakresie dawek od 250 mg do 2 g stopień dystrybucji cefepimu do tkanek nie ulega zmianie w zależności od podanej dawki. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18 L. Nie zaobserwowano kumulacji leku w organizmie zdrowych pacjentów, którym podawano dożylnie dawki do 2 g leku w odstępach 8-godzinnych przez okres 9 dni. Wiązanie cefepimu z białkami osocza wynosi < 19% i nie zależy od stężenia cefepimu w surowicy. Przeciętny okres półtrwania cefepimu w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony w niewydolności nerek.

Metabolizm
Cefepim jest metabolizowany w niewielkim stopniu. Podstawowym produktem przemiany materii w moczu jest N-tlenek N-metylopirolidyny wydalany w ilości odpowiadającej około 7% przyjętej dawki.

Eliminacja
Średni klirens całkowity wynosi 120 mL/min. Średni klirens nerkowy wynosi 110 mL/min. Powyższe wskaźniki pokazują, że cefepim jest niemal w całości wydalany przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. W moczu wykrywane jest 85% podanej dawki w postaci niezmienionej. Po dożylnym podaniu cefepimu w ilości 500 mg nie był on wykrywalny w osoczu po upływie 12 godzin, a w moczu po upływie 16 godzin.
Średnie stężenie w moczu po upływie 12–16 godzin po wstrzyknięciu wynosi 17,8 µg/mL. Po podaniu *iv.* 1 lub 2 g średnie stężenie w moczu wynosi odpowiednio 26,5 i 28,8 µg/mL w odstępie 12-24 godzin. Cefepim nie jest wykrywalny w osoczu po upływie 24 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku
Badano dystrybucję cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. U osób z zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe < 50 mL/min) dawkę należy dostosować tak, aby skompensować mniejszą szybkość wydalania przez nerki (patrz punkty 4.2 i 4.4). Zgłaszano przypadki odwracalnej encefalopatii, z których większość występowała u osób z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących dawki większe niż zalecane, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat

Kinetyka cefepimu nie zmienia się u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat.

Zaburzenia czynności wątroby
Podanie cefepimu w pojedynczej dawce 1 g nie wpływało na parametry farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma zatem konieczności modyfikacji podawanej dawki.

Zaburzenia czynności nerek
Badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu wykazały istotne wydłużenie okresu półtrwania cefepimu w fazie eliminacji. Istnieje liniowa zależność między indywidualnym całkowitym klirensem a klirensem kreatyniny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów dializowanych (hemodializa lub ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa) wynosi 13-17 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących oceny ryzyka rakotwórczości. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cefepim nie jest genotoksyczny. Nie wykazano, aby cefepim wpływał na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina (do ustalenia pH)

Produkt leczniczy Cefepime AptaPharma to jałowa mieszanina cefepimu dichlorowodorku jednowodnego i argininy. W celu utrzymania pH rekonstytuowanego roztworu między 4,0 a 6,0 należy dodać argininę w stężeniu około 721 mg/g cefepimu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Leku Cefepime AptaPharma nie wolno mieszać z innymi lekami w tej samej strzykawce lub butelce infuzyjnej.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki
2 lata

Po rekonstytucji

Do wstrzyknięć dożylnych, domięśniowych lub w postaci wlewu (po dodaniu do zgodnego płynu infuzyjnego).

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po rekonstytucji przez 7 dni w przypadku przechowywania w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce) i przez 24 godziny w przypadku przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rekonstytucja miała miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefepime AptaPharma, 1 g
Fiolki o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20 mm i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w kolorze łososiowym.

Cefepime AptaPharma,2 g
Fiolki o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutylowej o średnicy 20 mm i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w kolorze brązowym.

Wielkości opakowania: 1, 10 lub 25 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podanie dożylne:
Cefepim należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań lub innym zgodnym rozpuszczalniku do sporządzania preparatu do wstrzykiwań (patrz akapit dotyczący zgodności poniżej).

Objętość rekonstytucji przed podaniem

Fiolka i droga podania	Objętość dodanego rozpuszczalnika (mL)	Przybliżona dostępna objętość (mL)	Przybliżone stężenie (mg/mL)
1 g *iv.*	10,0	11,4	90
2 g *iv.*	10.0	12,8	160

Roztwory do podania dożylnego po rekonstytucji można podawać bezpośrednio w powolnym wstrzyknięciu *iv.* (3 do 5 minut) za pomocą strzykawki lub linii infuzyjnej lub dodać do zgodnego płynu infuzyjnego i podawać we wlewie trwającym 30 minut.

Podanie domięśniowe:
Rozpuścić 1 g cefepimu w wodzie do wstrzykiwań lub w 5 mg/mL (0,5%) lub 10 mg/mL (1%) roztworze chlorowodorku lidokainy.

Objętość rekonstytucji przed podaniem

Fiolka	Objętość dodanego rozpuszczalnika (mL)	Przybliżona dostępna objętość (mL)	Przybliżone stężenie (mg/mL)
1 g *im.*	3,0	4,4	230

Zgodność:
Cefepim jest zgodny z następującymi rozpuszczalnikami i roztworami: chlorek sodu 9 mg/mL (0,9%) (z glukozą lub bez glukozy 50 mg/mL (5%)), glukozą 50 mg/mL (5%) lub 100 mg/mL (10%) i roztworem mleczanu Ringera.
Cefepim można podawać jednocześnie z innymi antybiotykami. Jednak używanie tej samej strzykawki, tego samego wlewu lub tego samego miejsca wstrzyknięcia jest **zabronione**.

Kontrola wzrokowa
Po rekonstytucji roztwór jest klarowny i nie zawiera widocznych cząstek.
Leki do stosowania pozajelitowego należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają cząstek stałych. Leku nie wolno stosować w przypadku wykrycia cząstek stałych.
Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, sporządzony roztwór może przybrać żółtawo-bursztynową barwę, co nie wskazuje na utratę skuteczności.

Rekonstytuowany produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cefepime AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Pozwolenie nr

Cefepime AptaPharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO