

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefepimă MIP 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cefepimă MIP 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cefepimă MIP 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

Fiecare flacon conține cefepimă 1 g sub formă de diclorhidrat de cefepimă monohidrat.

Cefepimă MIP 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare flacon conține cefepimă 2 g sub formă de diclorhidrat de cefepimă monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere albă până la galben pal.

pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 4,0 - 7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefepima este indicată pentru tratamentul infecțiilor severe enumerate mai jos, cauzate de agenți patogeni sensibili la cefepimă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La adulți și copii cu vârsta peste 12 ani și greutate corporală ≥ 40 kg:

- Pneumonie
- Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită)
- Infecții intra-abdominale complicate
- Peritonită asociată dializei la pacienții cu dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD)

La adulți

- Infecții acute ale tractului biliar

La copii cu vârsta de la 2 luni până la 12 ani și cu greutate corporală ≤ 40 kg:

- Pneumonie
- Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită)
- Meningită bacteriană (vezi pct. 4.4)

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare cu, sau se presupune că e cauzată de, una din infecțiile de mai sus.

Cefepima poate fi utilizată în tratamentul empiric la adulți, adolescenți și copii de la 2 luni la 12 ani cu neutropenie febrilă despre care se presupune că ar fi din cauza unei infecții bacteriene.

La pacienți cu risc ridicat de infecții severe (de exemplu pacienți cu transplant recent de măduvă osoasă, hipotensiune arterială, malignitate hematologică precum și neutropenia severă sau prelungită), monoterapia antibacteriană poate fi inadecvată. Nu există date suficiente care să sprijine eficacitatea cefepimei în monoterapie la acești pacienți. Este recomandabilă o combinație cu un antibiotic aminoglicozidic sau glicopeptidic, luând în considerare profilul individual de risc al pacientului.

Cefepima trebuie să fie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene ori de câte ori spectrul posibil al bacteriilor care determină infecția nu face parte din spectrul său de acțiune.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

După reconstituire cefepima poate fi administrată pe cale intravenoasă ca injecție lentă în decurs de 3-5 minute sau ca perfuzie scurtă în decurs de 30 minute.

Dozele depind de natura și severitatea infecției, sensibilitatea patogenilor, localizarea și tipul infecției, funcția renală a pacientului precum și de starea lui generală.

Administrarea dozelor la pacienți cu funcție renală normală

Adulți și adolescenți (cu vârsta > 12 ani) cântărind > 40 kg

Doza unică și interval de administrare a dozelor	
<i>Infecții severe:</i> - Bacteriemie - Pneumonie - Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită) - Infecții acute ale tractului biliar	<i>Infecții foarte severe:</i> - Infecții intra-abdominale complicate - Tratamentul empiric la pacienți cu neutropenie febrilă
2,0 g la fiecare 12 ore	2,0 g la fiecare 8 ore

Sugari și copii cu vârsta de la o lună până la 12 ani și/sau cu greutate corporală ≤ 40 kg, cu funcție renală normală:

Doza unică, interval de administrare a dozelor și durata tratamentului		
	<i>Infecții severe:</i> - Pneumonie - Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită)	<i>Infecții foarte severe:</i> - Bacteriemie - Meningită bacteriană - Tratamentul empiric la pacienți cu neutropenie febrilă
<i>Copii peste 2 luni, greutate corporală ≤ 40 kg</i>	50 mg/kg la fiecare 12 ore <i>Infecții mai severe:</i> 50 mg/kg la fiecare 8 ore timp de 10 zile	50 mg/kg la fiecare 8 ore timp de 7-10 zile
<i>Sugari de la o lună la 2 luni</i>	30 mg/kg la fiecare 12 ore <i>Infecții mai severe:</i> 30 mg/kg la fiecare 8 ore timp de 10 zile	30 mg/kg la fiecare 8 ore timp de 7-10 zile

Experiența la sugarii sub 2 luni este limitată. Doza recomandată de 30 mg/kg la fiecare 12 sau 8 ore este dedusă din datele farmacocinetice ale copiilor peste 2 luni și sunt considerate adecvate pentru vârsta 1 și 2 luni.

Pentru copiii cu greutate > 40 kg sunt valabile dozele recomandate pentru adulți.

Pentru pacienți cu vârsta peste 12 ani, dar cu o greutate corporală < 40 kg, sunt valabile dozele recomandate pentru copiii cu greutate corporală < 40 kg.

Nu trebuie depășită doza zilnică maximă recomandată pentru adulți de 2 g la fiecare 8 ore.

Administrarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza de cefepimă trebuie ajustată astfel încât să se compenseze viteza de eliminare renală mai scăzută.

Adulți și copii (peste 12 ani și greutate corporală ≥ 40 kg):

Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de cefepimă de 2,0 g.

În tabelul următor sunt prezentate dozele ulterioare de întreținere

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza de întreținere recomandată	
	Doza unică și intervalul dintre administrări	
	<i>Infecții severe:</i> - Bacteriemie - Pneumonie - Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită) - Infecții acute ale tractului biliar	<i>Infecții foarte severe:</i> - Infecții intra-abdominale complicate - Tratamentul empiric la pacienți cu neutropenie febrilă
> 50 (doza uzuală, nu este necesară ajustarea)	2 g la fiecare 12 ore	2 g la fiecare 8 ore
30-50	2 g la fiecare 24 ore	2 g la fiecare 12 ore
11-29	1 g la fiecare 24 ore	2 g la fiecare 24 ore
≤ 10	0,5 g la fiecare 24 ore	1 g la fiecare 24 ore

Pacienți ce efectuează ședințe de dializă

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în timpul unei ședințe de dializă cu durata de 3 ore aproximativ 68% din cantitatea totală de cefepimă prezentă în organism la începutul ședinței, va fi eliminată. Modelele farmacocinetice indică necesitatea reducerii dozei la acești pacienți. Se recomandă următoarele doze: doza de încărcare de 1 g în prima zi de tratament, urmată de doze de 500 mg/zi pe toată durata, cu excepția neutropeniei febrile, pentru care doza recomandată este de 1 g/zi.

În zilele de dializă, cefepima trebuie administrată după ședința de dializă. Dacă este posibil, cefepima trebuie administrată în fiecare zi, la aceeași oră.

La pacienții care urmează să efectueze dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) este recomandată următoarea schemă de tratament:

- 1 g cefepimă la intervale de 48 ore în caz de infecții severe (bacteriemie, pneumonie, infecții complicate ale tractului urinar inclusiv pielonefrită, infecții acute ale tractului biliar)
- 2 g cefepimă la intervale de 48 ore în caz de infecții foarte severe (infecții abdominale, peritonită, tratamentul empiric al pacienților cu neutropenie febrilă)

Sugari cu vârsta peste 1 lună și copii cu vârsta de până la 12 ani cu greutate corporală ≤ 40 kg

O doză de 50 mg/kg pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 luni - 12 ani (vezi pct. 5.2), respectiv o doză de 30 mg/kg la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-2 luni sunt comparabile cu o doză de 2 g la adulți. Se aplică aceleași prelungiri ale intervalelor dintre doze și/sau aceleași reduceri de doze ca în tabelul de mai jos.

Copii peste 2 luni și greutate corporală sub 40 kg (aproximativ 12 ani)

Doza unică (mg/kg greutate corporală) și intervalul dintre administrări		
Clearance-ul creatininei (ml/min)	<i>Infecții severe:</i> - Pneumonie - Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită) - Infecții acute ale tractului biliar	<i>Infecții foarte severe:</i> - Bacteriemie - Meningită bacteriană - Tratamentul empiric la pacienți cu neutropenie febrilă
> 50 (doza uzuală, nu este necesară ajustarea)	50 mg/kg la fiecare 12 ore	50 mg/kg la fiecare 8 ore
30-50	50 mg/kg la fiecare 24 ore	50 mg/kg la fiecare 12 ore
11-29	25 mg/kg la fiecare 24 ore	50 mg/kg la fiecare 24 ore
≤ 10	12,5 mg/kg la fiecare 24 ore	25 mg/kg la fiecare 24 ore

Sugari între 1-2 luni

Doza unică și intervalul dintre administrări		
Clearance-ul creatininei (ml/min)	<i>Infecții severe:</i> - Pneumonie - Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită) - Infecții acute ale tractului biliar	<i>Infecții foarte severe:</i> - Bacteriemie - Meningită bacteriană - Tratamentul empiric la pacienți cu neutropenie febrilă
> 50 (doza uzuală, nu este necesară ajustarea)	30 mg/kg la fiecare 12 ore	30 mg/kg la fiecare 8 ore
30-50	30 mg/kg la fiecare 24 ore	30 mg/kg la fiecare 12 ore
11-29	15 mg/kg la fiecare 24 ore	30 mg/kg la fiecare 24 ore
≤ 10	7,5 mg/kg la fiecare 24 ore	15 mg/kg la fiecare 24 ore

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Pacienții vârstnici

Deoarece pacienții vârstnici prezintă un risc crescut pentru funcție renală redusă, doza trebuie aleasă cu prudență și trebuie monitorizată funcția renală a pacientului. Se recomandă ajustarea dozei în cazul în care funcția renală este redusă (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului:

Durata uzuală a tratamentului este de 7-10 zile. De regulă, cefepima nu trebuie administrată pe o durată mai scurtă de 7 zile și mai lungă de 14 zile. Pentru tratamentul empiric la pacienți cu neutropenie febrilă, durata uzuală a terapiei este de 7 zile sau până la ameliorarea neutropeniei.

Mod de administrare

După reconstituire adecvată, cefepima poate fi administrată prin **injecție intravenoasă directă** timp de 3 până la 5 minute sau injectată în setul de perfuzare în timp ce pacientului i se administrează o soluție intravenoasă compatibilă sau prin **perfuzare intravenoasă** timp de 30 minute. Pentru incompatibilități și instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înaintea administrării, vezi pct. 6.2. și 6.6.

4.3 Contraindicații

Cefepima este contraindicată la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate la cefepimă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la orice altă cefalosporină sau la oricare alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu, peniciline, monobactami și carbapaneme).

Din cauza conținutului de L-arginină, acest medicament este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la L-arginină sau cu acidoză. De aceea se impune prudență în caz de hiperkaliemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Reacții de hipersensibilitate

Similar tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate imediat măsuri de urgență adecvate.

Înainte de începerea tratamentului cu cefepimă, trebuie efectuată o anamneză atentă pentru a stabili dacă pacientul a prezentat reacții de hipersensibilitate în antecedente la cefepimă, beta-lactamine sau la alte medicamente. În 10% dintre cazuri, există hipersensibilitate încrucișată între peniciline și cefalosporine.

Cefepima trebuie administrată cu precauție la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau diateză alergică. În timpul primei administrări, pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

Dacă apare o reacție alergică, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Reacțiile de hipersensibilitate grave pot necesita administrare de adrenalină și alte măsuri de susținere.

Activitatea antibacteriană a cefepimei

Din cauza spectrului de activitate antibacteriană relativ limitat al cefepimei, aceasta nu este indicată pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care microorganismul patogen este identificat și

sensibilitatea sa la cefepimă este cunoscută sau atunci când există o mare probabilitate ca tratamentul cu cefepimă să fie adecvat microorganismului(elor) patogen(e) cel(e) mai probabil(e) (vezi pct. 5.1).

Insuficiența renală

La pacienții cu afecțiuni ale funcției renale (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/min) sau alte condiții ce periclitează funcția renală, doza de cefepimă trebuie redusă pentru a compensa rata de eliminare mai redusă. Dacă se folosesc doze uzuale la pacienții cu insuficiență renală sau alte condiții ce pot periclita funcția renală, se pot atinge concentrații serice ridicate pe perioade prelungite; din acest motiv, la acești pacienți doza de menținere trebuie redusă. Administrarea continuă a dozelor este determinată de gradul insuficienței renale, severitatea infecției și sensibilitatea organismului patogen (vezi pct. 4.2 și 5.2.). În timpul monitorizării post-autorizare au fost raportate următoarele reacții adverse: encefalopatie reversibilă (tulburare a stării de conștiență cum ar fi confuzie, halucinații, stupoare și comă), mioclonie, crize convulsive (inclusiv status epilepticus nonconvulsiv) și/sau insuficiență renală (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor au apărut la pacienți cu insuficiență renală care au utilizat doze de cefepimă mai ridicate decât cele recomandate.

În general, simptomele de neurotoxicitate se remit după întreruperea tratamentului cu cefepimă și/sau după hemodializă; cu toate acestea, în unele cazuri a survenit decesul.

Funcția renală trebuie monitorizată atent dacă împreună cu cefepima se administrează alte medicamente cu potențial nefrototoxic, cum sunt aminoglicozidele sau diuretice potente.

Precauții speciale pentru utilizare

Diareea cauzată de *Clostridium difficile* a fost raportată în cazul utilizării aproape a tuturor antibioticelor, incluzând cefepima, și poate varia în severitate de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții la care apare diaree în asociere cu administrarea unor antibiotice. Este necesar un istoric medical atent, deoarece diareea cauzată de *C. difficile* poate apărea la peste două luni după administrarea antibioticului. Dacă este suspectată sau confirmată diareea cauzată de *C. difficile*, poate fi necesară întreruperea oricărui tratament antibiotic care nu acționează direct împotriva *C. difficile*.

Similar altor antibiotice, administrarea cefepimei poate determina multiplicarea microorganismelor patogene rezistente. Dacă în timpul tratamentului apare o suprainfecție, trebuie luate măsuri adecvate.

Vârstnici

Din peste 6400 de adulți tratați în studiile clinice cu cefepimă, 35% au fost în vârstă de sau peste 65 de ani, iar 16% în vârstă de sau peste 75 de ani. În studiile clinice, la vârstnici care au utilizat doza uzuală recomandată pentru adulți, eficacitatea clinică și siguranța au fost comparabile cu eficacitatea clinică și siguranța la adulți, atâta timp cât pacienții nu prezentau insuficiență renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost ușor prelungit și valorile clearance-ului renal au fost reduse față de cele ale persoanelor mai tinere. Ajustarea dozei este necesară dacă funcția renală este periclitată (vezi pct. 4.2 – Doze și mod de administrare și 5.2. - proprietăți farmacocinetice).

Cefepima se excretă în principal prin rinichi, iar riscul reacțiilor toxice poate fi crescut la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece este probabil ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală mai redusă, se impune prudență la alegerea dozei, iar funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.8 – Reacții adverse și 5.2. - Proprietăți farmacocinetice). La vârstnicii cu insuficiență renală care au utilizat doze uzuale de cefepimă au apărut reacții adverse severe, inclusiv encefalopatie reversibilă (tulburare a stării de conștiență cum sunt confuzie, halucinații, stupoare și comă), mioclonie, crize convulsive (inclusiv status epilepticus nonconvulsiv) și/sau insuficiență renală (vezi pct. 4.8 - Reacții adverse).

Interacțiuni cu teste serologice

La pacienții cărora li s-a administrat cefepimă de două ori pe zi, a fost raportat un rezultat pozitiv al testului Coombs, fără semne de hemoliză.

Cefalosporinele pot da un rezultat fals pozitiv la detectarea prezenței glucozei în urină, atunci când se utilizează teste de reducere a cuprului (soluție Benedict sau Fehling sau cu comprimate Clinitest), dar nu și atunci când glicozuria se determină prin teste enzimaticе (glucozo-oxidaza). Prin urmare, se recomandă utilizarea metodelor de determinare a glucozei în urină, bazate pe reacțiile enzimaticе ale glucozo-oxidazei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

La pacienții cărora li s-a administrat cefepimă de două ori pe zi, a fost raportat un test Coombs pozitiv, fără hemoliză.

Testul pentru glicozurie poate da o reacție fals pozitivă, prin urmare, este de preferat să se utilizeze metoda de determinare cu glucozo-oxidază.

Tratamentul concomitent cu antibiotice bacteriostatice poate să interfereze cu acțiunea antibioticelor beta-lactamice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu a fost observată afectarea fertilității la șobolani. Nu există date privind utilizarea cefepimei în timpul perioadei fertile la om.

Sarcina

Studiile de reproducere la șoareci, șobolani și iepuri nu au indicat daune asupra fătului, totuși nu există studii adecvate, bine controlate la femei gravide. Deoarece studiile de reproducere la animale nu sunt întotdeauna predictive pentru răspunsul la om, acest medicament se va folosi în timpul sarcinii numai dacă este strict necesar.

Alăptarea

Cefepima se excretează în laptele uman în cantități foarte mici. Se impune prudență în cazul în care cefepima se administrează unei femei care alăptează, iar în acest caz copilul trebuie supravegheat atent.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost studiate efectele medicamentului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, posibilele reacții adverse cum sunt tulburarea stării de conștiință, vertij, confuzie sau halucinații pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4, pct. 4.8. și 4.9).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în următoarele categorii, conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, a terminologiei și frecvențelor MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabel: Reacții adverse raportate în experiența clinică sau după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Terminologia MedDRA
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente Rare	Candidoză orală, infecție vaginală Candidoză
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Pozitivarea testului Coombs Prelungirea timpului de protrombină, a timpului de tromboplastină parțial, anemie, eozinofilie Trombocitopenie, leucopenie, neutropenie Anemie aplastică ^a , anemie hemolitică ^a , agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică, angioedem Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Glicozurie fals pozitivă
Tulburări psihiatrice	Cu frecvență necunoscută	Confuzie, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente Rar Cu frecvență necunoscută	Cefalee Convulsii, parestezie, disgeuzie, vertij Comă, stupoare, encefalopatie, alterarea stării de

		conștiență, mioclonie
Tulburări vasculare	Frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Flebită la locul perfuziei Vasodilatație Hemoragie ^a
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Diaree Colită pseudomembranoasă, colită, greață, vomă Durere abdominală, constipație Deregări gastro-intestinale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea valorilor alanin- și aspartat-aminotransferazei precum și a bilirubinei serice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Erupecie cutanată tranzitorie Eritem, urticarie, prurit Necroliză epidermică toxică ^a , sindrom Stevens-Johnson ^a , eritem polimorf ^a
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Creșterea hematuriei și a creatininemiei Insuficiență renală, nefropatie toxică ^a
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Rare	Prurit genital
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Reacții la locul administrării perfuziei, durere și inflamație la locul injecției Febră, inflamație la locul perfuziei Frisoane
Investigații	Frecvente	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline

^areacții adverse care sunt general acceptate ca fiind atribuite altor compuși din clasă

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al cefepimei la copii este similar cu cel la adulți. Reacția adversă raportată cel mai frecvent reacție în cadrul studiilor clinice a fost erupția cutanată tranzitorie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj sever, în special la pacienții cu insuficiență renală, cefepima poate fi excretată prin hemodializă (și nu prin dializă peritoneală). Supradozajul accidental poate apărea dacă se administrează doze mari la pacienții cu insuficiență renală (vezi și pct. 4.2. – Doze și mod de administrare și pct. 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Simptomele supradozajului cuprind encefalopatie (tulburări ale stării de conștiență, incluzând confuzie, halucinații, stupor și comă), mioclonii și crize convulsive (vezi și pct. 4.8).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: cefalosporine de generația a patra, codul ATC: J01DE01

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune a cefepimei se bazează pe inhibarea sintezei peretelui bacterian (în faza de creștere) datorită inhibării proteinelor care leagă penicilina (PBP), de exemplu transpeptidazele. Aceasta rezultă într-o acțiune bactericidă.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea depinde în mare măsură de intervalul de timp în care concentrația depășește concentrația minimă inhibitorie (CMI) a patogenului țintă.

Mecanism de rezistență

Cefepima are afinitate mică pentru beta-lactamazele cromozomiale și este foarte rezistentă la hidroliza majorității beta-lactamazelor.

Rezistența bacteriană la cefepimă poate fi cauzată de unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme:

- afinitate redusă pentru cefepimă a proteinelor care leagă penicilina
- producerea de beta-lactamaze care pot hidroliza eficient cefepima (de exemplu, câteva dintre beta-lactamazele cu spectru extins și beta-lactamazele cromozomiale)
- impermeabilitatea membranei externe, ceea ce limitează accesul cefepimei la proteinele care leagă penicilina la microorganismele Gram-negativ
- pompe de eflux pentru substanțele active.

Există o rezistență încrucișată parțială sau totală cu alte cefalosporine și peniciline.

Testarea cefepimei se efectuează folosind metoda diluției seriale. Au fost determinate următoarele concentrații pentru patogenii sensibili și rezistenți:

Valori critice EUCAST (Comitetul European privind Testarea Sensibilității Microbiene) (01.01.2014)

Patogen	Sensibil (mg/l)	Rezistent (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 ¹	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ²	Nota ²
<i>Streptococcus</i> Grup A, B, C și G	Nota ³	Nota ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 ⁴	> 2
<i>Streptococci</i> din grupul Viridans	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 ⁴	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 4
Nu este corelat cu nici o specie ⁵	≤ 4	> 8

¹ valori critice cu referință la terapie cu doze mari

² Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității lor la cefoxitină, cu excepția ceftazidimei, cefiximei și ceftibutenului, care nu au valori critice și nu trebuie utilizați în infecții stafilococice

³ Sensibilitatea streptococilor grup A, B, C și G este dedusă pe baza sensibilității lor la benzilpenicilină

⁴ Tulpini cu CMI peste valoarea critică sunt foarte rare sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și sensibilitate antimicrobiană pe astfel de izolate trebuie repetate, iar dacă rezultatul se confirmă izolatul trebuie trimis la un laborator de referință. Până când nu este demonstrat răspunsul clinic al izolatelor cu CMI peste valoare critică, acestea trebuie raportate ca rezistente.

⁵ valorile critice sunt valabile pentru o doză zilnică i.v. de 2 g x 2 și o doză mare de 2 g x 3.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței pentru anumite tulpini bacteriene poate varia geografic și temporal, prin urmare, se recomandă obținerea de informații locale privind sensibilitatea tulpinilor, înainte de inițierea tratamentului.

De regulă, cefepima este activă *in vitro* față de următoarele microorganisme (Decembrie 2012).

Specii frecvent sensibile

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:

Staphylococcus aureus (meticilino-sensibil)

Streptococcus pneumoniae (inclusiv tulpinile penicilino-rezistente) °

<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Microorganismele aerobe Gram-negativ: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> ° <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> ° <i>Proteus vulgaris</i> ° <i>Serratia liquefaciens</i> ° <i>Serratia marcescens</i>
Microorganismele în cazul cărora rezistența ar putea reprezenta o problemă
Microorganismele aerobe Gram-pozitiv: <i>Staphylococcus aureus</i> ³ <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Microorganismele aerobe Gram-negativ: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> % <i>Klebsiella oxytoca</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganismele cu rezistență inerentă
Microorganismele aerobe Gram-pozitiv: <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-rezistent)
Microorganismele aerobe Gram-negativ: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismele anaerobe <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i>
Altele: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

° La data publicării tabelului nu au fost disponibile date suficiente. În literatura primară, standarde de lucru și recomandări terapeutice se presupune sensibilitatea.

+ Rate de rezistență >50% în cel puțin o regiune

% Tulpinile producătoare de beta lactamaze cu spectru extins (ESBL) sunt întotdeauna rezistente

³ Ambulatoriu, rata de rezistență este < 10%

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica cefepimei este lineară în intervalul de doze de 250 mg - 2 g i.v. Farmacocinetica nu se modifică în timpul tratamentului.

Absorbție

După administrarea a 2 g timp de 30 de minute la voluntari sănătoși, concentrațiile plasmatice medii (C_{max}) au fost de 126-193 μg/ml.

Distribuție

Cefepima este distribuită bine în lichidele și țesuturile organismului. Distribuția tisulară a cefepimei nu se modifică cu doza în intervalul de doze de la 250 mg până la 2 g. Volumul mediu de distribuție la echilibru este de 18 l. La voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză de 2 g i.v. la fiecare 8 ore timp de 9 zile nu s-au observat nici un fel de indicii de acumulare. Proporția de legare a cefepimei de proteinele serice este < 19% și este independentă de concentrația serică a cefepimei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

Metabolizare

Cefepima este metabolizată doar în mică parte. Principalul metabolit renal este N-metilpirolidinoxid, o amină terțiară, care reprezintă doar circa 7% din doză.

Eliminare

Clearance-ul mediu total este de aproximativ 120 ml/min. Clearance-ul renal mediu este de 110 ml/min; deci, eliminarea are loc aproape exclusiv prin mecanisme renale, în principal prin filtrare glomerulară. Aproximativ 85% din doza de cefepimă administrată se regăsește sub formă nemetabolizată în urină, rezultând astfel în concentrații mari ale cefepimei în urină. După administrarea i.v. a 500 mg cefepimă, aceasta nu a mai fost determinată în plasmă după 12 ore și în urină după 16 ore.

Pacienți vârstnici

Distribuția cefepimei a fost testată în pacienți vârstnici de ambele sexe (> 65 ani). Siguranța și eficacitatea au fost comparabile cu cele la adulți, cu o ușoară prelungire a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și valori mai reduse ale clearance-ului renal la pacienții vârstnici. Este necesară ajustarea dozei dacă există concomitent o afectare a funcției renale (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare „Adulți cu insuficiență renală” și pct. 4.4. - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare „Pacienți vârstnici”).

Copii și adolescenți:

La pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 luni - 16 ani, cărora li s-au administrat doze de 50 mg/kg în perfuzie i.v., au fost evaluate proprietățile farmacocinetice corespunzătoare administrării în doză unică și doze multiple de cefepimă; dozele repetate au fost administrate la fiecare 8 ore și 12 ore pentru o perioadă de cel puțin 48 ore.

După administrarea primei doze concentrațiile plasmatice medii ale cefepimei au fost similare celor de la starea de echilibru și după administrarea de doze suplimentare s-a observat o ușoară acumulare.

La sugari și copii, valorile celorlalți parametri farmacocinetici, determinate atât după prima doză, cât și la starea de echilibru, nu au fost diferite, indiferent de schema de administrare a dozelor (la fiecare 12 ore sau la fiecare 8 ore). Nu au existat diferențe în ceea ce privește datele farmacocinetice, nici între pacienții de vârste diferite, nici între pacienții de sex masculin și feminin.

După administrarea unei doze unice i.v., valoarea medie a clearance-ului total individual a fost de 3,3 ml/min/kg, iar volumul de distribuție a fost de 0,3 l/kg. Timpul mediu total de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 1,7 ore. Proporția de cefepimă care s-a regăsit sub formă nemetabolizată în urină a fost de 60,4% din doza administrată, iar calea renală a fost principala cale de eliminare, cu o valoare medie a clearance-ului de 2,0 ml/min/kg.

Insuficiență renală

Studiile efectuate la subiecți cu diferite grade de insuficiență renală au indicat o prelungire semnificativă a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La subiecții cu insuficiență renală există o relație liniară între clearance-ul individual și clearance-ul creatininei.

La pacienții ce efectuează ședințe de dializă timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 13 ore (hemodializă) și respectiv 19 ore pentru dializa peritoneală continuă ambulatorie.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica cefepimei este nemodificată la subiecții cu fibroză chistică și insuficiență hepatică, cărora li s-a administrat o doză unică de 1 g. În consecință, nu este necesară ajustarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen, testele *in vivo* și *in vitro* au arătat că cefepima nu este genotoxică.

Studiile la animale au arătat că doze zilnice de 10 ori mai mari decât cele recomandate la om nu au efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra reproducerii, asupra dezvoltării embrionare/fetale, asupra duratei gestației sau dezvoltării post/natale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină.

6.2 Incompatibilități

Soluțiile de Cefepimă MIP **nu** trebuie amestecate cu următoarele antibiotice: metronidazol, vancomicină, gentamicină, sulfat de tobramicină și de netilmicină, deoarece pot apărea incompatibilități fizice sau chimice. Dacă este indicată terapia concomitentă, aceste medicamente trebuie administrate separat.

Toate medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual de particule înaintea administrării.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

27 de luni.

Valabilitatea soluției preparate

Stabilitatea chimică și fizică a soluției fost demonstrată pentru 2 ore la 25°C și 24 de ore la 2-8°C. Din punct de vedere microbiologic soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. În caz contrar timpul și condițiile de păstrare înaintea utilizării intră în răspunderea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cefepimă MIP 1 g: flacon din sticlă incoloră tip I, cu capacitatea de 15 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic, etanșat cu capsă din aluminiu, conținând o pulbere albă până la galben pal.

Cefepimă MIP 2 g: flacon din sticlă incoloră tip II, cu capacitatea de 50 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic, etanșat cu capsă din aluminiu, conținând o pulbere albă până la galben pal.

Mărimea ambalajelor: 1, 5 sau 10 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției pentru injecția i.v.

Conținutul flaconului se dizolvă în 10 ml solvent după cum este indicat în tabelul de mai jos. Soluția preparată se injectează încet pe o perioadă de 3-5 minute - direct în venă sau în canula unui sistem de perfuzie, atâta timp cât pacientul primește perfuzie cu o soluție i.v. compatibilă.

Prepararea soluției pentru perfuzia i.v.

Pentru perfuzia i.v. se reconstituie soluția de cefepimă de 1 g sau 2 g, după cum s-a descris mai sus pentru injectarea directă și se adaugă o cantitate corespunzătoare din soluția obținută într-un flacon conținând una dintre soluțiile compatibile pentru administrare intravenoasă (volum final recomandat: 40-50 ml). Soluția obținută trebuie administrată timp de aproximativ 30 de minute.

Prepararea soluțiilor de cefepimă

Doză și cale de administrare	Volumul de solvent de adăugat (ml)	Volumul rezultat (ml)	Concentrația aproximativă a cefepimei (mg/ml)
1 g i.v.	10	11,4	90
2 g i.v.	10	12,8	160

Compatibilitatea cu soluții intravenoase:

Următoarele soluții sunt adecvate pentru prepararea soluției:

- Apă pentru preparate injectabile
- Soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)
- Soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Reconstituirea/diluarea soluției trebuie efectuată în condiții aseptice. Se adaugă volumul recomandat de solvent și se agită ușor până când conținutul flaconului este complet dizolvat.

Pentru uz unic. Soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Vezi pct. 6.2. pentru incompatibilități.

A se inspecta flaconul înainte de utilizare. Trebuie utilizate doar soluțiile clare, fără particule.

Similar altor cefalosporine, soluția de cefepimă își poate modifica culoarea în timpul păstrării în galben până la chihlimbar, în funcție de condiția de păstrare. Totuși, aceasta nu afectează negativ eficacitatea medicamentului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP Pharma GmbH,
Kirkeler Straße 41, Niederwürzbach, Blieskastel
66440
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11929/2019/01-02-03

11930/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI:

Iunie 2019