

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefepimă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Cefepimă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cefepimă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Fiecare flacon conține diclorhidrat de cefepimă monohidrat 1,19 g echivalent cu cefepimă 1 g.

Cefepimă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Fiecare flacon conține diclorhidrat de cefepimă monohidrat 2,38 g echivalent cu cefepimă 2 g.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă.

După reconstituire, soluția are un pH între 4,2 și 5,2 și o osmolalitate între 383 și 389 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefepimă AptaPharma este indicată pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos, cauzate de microorganism patogene sensibile la cefepimă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani > 40 kg:

Tratamentul pacienților cu bacteriemie în asociere sau despre care se presupune că ar fi cauzată de o asociere cu una dintre infecțiile enumerate mai jos:

- infecții ale tractului respirator inferior dobândite în comunitate și pneumonie severă,
- infecții ale tractului urinar complicate și necomplicate,
- episoade febrile la pacienții cu neutropenie. În tratamentul empiric al pacienților cu neutropenie febrilă: Cefepima în monoterapie este indicată în tratamentul empiric al pacienților cu neutropenie febrilă. La pacienții cu un risc ridicat de infecție severă (de exemplu, pacienții care au suferit recent un transplant de măduvă osoasă, pacienții cu hipotensiune arterială, tumori maligne hematologice sau neutropenie severă sau prelungită), monoterapia cu antibiotice poate să nu fie adecvată. Nu există date suficiente pentru a susține eficacitatea cefepimei în monoterapie la acești pacienți. (vezi pct. 5.1).
- Infecții ale tractului biliar.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 12 ani ≤ 40 kg:

- episoade febrile în timpul neutropeniei atunci când durata preconizată a neutropeniei este scurtă. Datele clinice disponibile pentru sugari și copii nu permit recomandarea utilizării

cefepimei în monoterapie.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienți adulți cu funcție renală normală

Dozele uzuale recomandate pentru monoterapie sau în asociere cu alte medicamente sunt următoarele:

Tipul de infecție	Unitatea de dozare, calea de administrare	Frecvența administrării
Infecții ale tractului respirator dobândite în comunitate Pielonefrită necomplicată	1 g IV or IM	De 2 ori pe zi
Infecții severe: septicemie/bacteriemie, pneumonie, infecții complicate ale tractului urinar, infecții ale tractului biliar	2 g IV	De 2 ori pe zi
Episoade febrile la pacienții cu neutropenie*	2 g IV	De 2 până la 3 ori pe zi
Infecții severe cu Pseudomonas	2 g IV	De 3 ori pe zi

* Doza de 2 g de trei ori pe zi a fost administrată doar în monoterapie.

Durata uzuală a tratamentului este de 7 până la 10 zile, cu toate acestea, infecțiile mai severe pot necesita tratament de durată mai lungă. Pentru tratamentul episoadelor febrile la pacienții cu neutropenie, durata uzuală a tratamentului este de 7 zile sau până la dispariția neutropeniei.

Pacienți cu insuficiență renală

Cefepima este eliminată pe cale renală, exclusiv prin filtrare glomerulară. Ca urmare, la pacienții cu funcție renală redusă (filtrarea glomerulară < 50 ml/min), doza trebuie ajustată pentru a compensa vitezele de eliminare renală mai mici. Filtrarea glomerulară trebuie să fie estimată pentru a determina doza de întreținere.

Protocoalele de adaptare a dozelor la persoanele cu funcție renală redusă sunt descrise în tabelul de mai jos:

Doza normală	Clearance-ul creatininei (ml/min)			Hemodializă
	50 - 30	29 - 11	≤ 10	
1 g, de două ori pe zi	1 g, o dată pe zi	500 mg, o dată pe zi	250 mg, o dată pe zi	doză de încărcare: 1 g urmată de 500 mg o dată pe zi*.
2 g, de două ori pe zi	2 g, o dată pe zi	1g, o dată pe zi	500 mg, o dată pe zi	doză de încărcare: 1 g urmată de 500 mg o dată pe zi*.
2 g, de trei ori pe zi	1 g, de trei ori pe zi	1 g, de două ori pe zi	1 g, o dată pe zi	doză de încărcare: 1 g urmată de 500 mg o dată pe zi*.
50 mg/kg de 3 ori pe zi	25 mg/kg de 3 ori pe zi	25 mg/kg de 2 ori pe zi	25 mg/kg 1 dată pe zi	

* În zilele de dializă, trebuie administrată după terminarea dializei.

Atunci când sunt disponibile doar valorile serice de creatinină, ecuația Cockcroft-Gault poate fi utilizată pentru a estima clearance-ul creatininei. Creatinina serică trebuie să reflecte o stare de echilibru a funcției renale:

$$\text{la bărbați: ClCr} = \frac{\text{greutatea corporală (în kg)} \times (140 - \text{vârsta [în ani]})}{72 \times \text{concentrația plasmatică a creatininei (în mg/dl)}}$$

la femei: ClCr = 0,85 x valoarea la bărbați

La pacienții aflați în hemodializă, caracteristicile farmacocinetice ale cefepimei arată că este necesară reducerea dozelor. Acești pacienți trebuie să primească o doză de încărcare de 1 g în prima zi, urmată de 500 mg în zilele următoare. Aproximativ 68 % din cantitatea totală de cefepimă prezentă în organism este eliminată după 3 ore de dializă. În zilele de dializă, cefepima trebuie administrată după ce dializa este completă. Pe cât posibil, cefepima trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi. La pacienții aflați în dializă peritoneală ambulatorie continuă, cefepima poate fi administrată la dozele recomandate pentru subiecții cu funcție renală normală, dar la fiecare 48 de ore.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani > 40 kg

Dozele uzuale recomandate pentru monoterapie sau în coadministrare cu alte medicamente sunt aceleași ca la populația adultă. Durata tratamentului este, de asemenea, aceeași cu cea recomandată la populația adultă.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 12 ani ≤ 40 kg:

50 mg/kg IV, de 3 ori pe zi. Datele clinice disponibile pentru sugari și copii nu permit recomandarea utilizării cefepimei în monoterapie.

Durata tratamentului este aceeași ca la adulți și durează în mod normal între 7 și 10 zile, deși infecțiile mai severe pot necesita un tratament prelungit. Pentru tratamentul episoadelor febrile la pacienții cu neutropenie, durata uzuală a tratamentului nu trebuie să fie mai mică de 7 zile sau până la dispariția neutropeniei.

Mod de administrare

Cefepima 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă poate fi administrată intravenos (IV) prin injecție IV lentă de la 3 la 5 minute, prin perfuzie cu durata de 30 de minute sau prin injecție intramusculară (IM) profundă.

Cefepima 2 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă poate fi administrată intravenos (IV), prin injecție IV lentă de la 3 la 5 minute sau prin perfuzie cu durata de 30 de minute (vezi pct. 6.6).

Soluția reconstituită de Cefepimă AptaPharma este limpede și practic lipsită de particule vizibile.

4.3 Contraindicații

Cefepima este contraindicată la pacienții care au avut anterior:

- reacții de hipersensibilitate la cefepimă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- reacții de hipersensibilitate la alte cefalosporine (vezi pct. 4.4) sau la antibiotice beta-lactame (peniciline, monobactame și carbapenemice).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Encefalopatie

Antibioticele beta-lactamice vin cu un risc de encefalopatie (confuzie, tulburări de conștiință, epilepsie sau mișcări anormale), în special în caz de supradozaj și/sau insuficiență renală, în special la pacienții vârstnici.

Reacții de hipersensibilitate

Apariția oricăror simptome de alergie impune întreruperea tratamentului.

Ca și în cazul altor antibiotice beta-lactamice, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate severe și ocazional letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu cefepimă, trebuie făcută o anchetă atentă pentru a se stabili dacă pacientul a avut anterior reacții de hipersensibilitate la cefepimă, beta-lactamice sau alte medicamente. Rata reacțiilor încrucișate între penicilină și cefalosporine este de 5 - 10 %. Cefalosporinele trebuie utilizate cu extremă precauție la pacienții sensibili la penicilină. Este necesară o monitorizare medicală strictă în timpul administrării primei doze.

Utilizarea cefalosporinelor este contraindicată la subiecții cu antecedente de alergie imediată la cefalosporine. În cazul în care există îndoieli, medicul trebuie să fie prezent în timpul administrării primei doze pentru a trata o potențială reacție anafilactică.

Cefepimă AptaPharma trebuie administrată cu prudență la pacienții cu astm sau care sunt predispuși la alergii.

Reacțiile de hipersensibilitate grave pot necesita administrarea de epinefrină sau alt tratament de susținere.

Diareea asociată cu Clostridioides difficile

Au fost raportate cazuri de diaree asociate cu *Clostridioides difficile* la utilizarea a numeroase antibiotice, inclusiv cefepimă. Această diaree poate fi la fel de severă ca și colita pseudomembranoasă, care poate pune în pericol viața. Este important ca acest diagnostic să fie luat în considerare la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea antibioticelor, deoarece au fost observate cazuri până la 2 luni de la întreruperea tratamentului.

Acest eveniment, care este rar în cazul cefalosporinelor, necesită întreruperea imediată a tratamentului și aplicarea antibioterapiei specifice corespunzătoare. În acest caz, trebuie evitată administrarea de produse care favorizează staza fecală.

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală deficitară (rate de clearance al creatininei mai mici sau egale cu 50 ml/min), sau alte afecțiuni care pot modifica funcția renală, doza de cefepimă trebuie ajustată (vezi pct. 4.2) pentru a compensa rata de eliminare scăzută a cefepimei și pentru a preveni reacțiile clinice cauzate de concentrații plasmatice ridicate ale antibioticului.

Doza trebuie ajustată în funcție de gradul de insuficiență renală, de severitatea infecției și de sensibilitatea organismelor cauzale (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Suprainfecție

Ca și în cazul altor antibiotice, utilizarea cefepimei poate duce la creșterea excesivă a microorganismelor

nesusceptibile. Trebuie luate măsuri adecvate în cazul în care apare o infecție secundară în timpul tratamentului.

Pacienți vârstnici

Din cei 6 400 de adulți incluși în studiile clinice, 35 % aveau peste 65 de ani, iar 16 % aveau peste 75 de ani. A fost studiată distribuția cefepimei la pacienții vârstnici (> 65 de ani). La subiecții cu funcție renală normală, nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, deoarece funcția renală scade odată cu vârsta, doza trebuie ajustată la starea funcției renale a pacientului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Se recomandă monitorizarea funcției renale atunci când cefepima se administrează concomitent cu alte antibiotice potențial nefrotoxice (în special aminoglicozide) sau cu diuretice puternice.

Interferențe cu analizele de laborator

Au fost raportate rezultate pozitive la testele Coombs fără dovezi de hemoliză la pacienții tratați cu cefepimă de două ori pe zi.

Au fost raportate rezultate fals pozitive pentru glucoză în urină la testele de reducere a cuprului. Prin urmare, se recomandă utilizarea testelor de glucoză bazate pe reacții enzimatiche de glucoză-oxidază.

Activitatea antibacteriană

Din cauza spectrului său relativ limitat de activitate antibacteriană, cefepima nu este adecvată pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care microorganismul patogen a fost deja identificat și se știe că este sensibil sau este foarte probabil ca microorganismul (microorganismele) patogen(e) cel mai probabil să fie adecvat(e) pentru tratamentul cu cefepimă (vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antibiotice bacteriostatice

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

Probleme specifice legate de dezechilibrele INR (Raportul Normalizat Internațional)

Au fost raportate numeroase cazuri de creștere a activității anticoagulante orale la pacienții care primesc antibiotice. Contextul infecțios sau inflamator, precum și vârsta și starea generală a pacientului par a fi factori de risc. În aceste circumstanțe, este dificil să se facă distincția între patologia infecțioasă și tratamentul acesteia în ceea ce privește apariția dezechilibrelor INR. Cu toate acestea, unele clase de antibiotice sunt mai frecvent implicate, în special fluorochinolonele, macrolidele, ciclilinele, cotrimoxazolul și anumite cefalosporine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pe baza datelor de la animale, nu există dovezi că cefepima provoacă malformații sau are efecte fetotoxice.

Din cauza absenței unor studii clinice controlate adecvate la femeile gravide, se recomandă ca cefepima să fie utilizată la femeile gravide numai dacă este clar necesar și dacă beneficiul terapeutic justifică riscul potențial.

Alăptarea

Cefepima se excretă în laptele matern uman în concentrații foarte mici, iar cantitățile ingerate sunt mult mai mici decât dozele terapeutice.

Prin urmare, cefepima trebuie utilizată în timpul alăptării numai după o analiză foarte atentă a beneficiilor preconizate și a riscurilor potențiale. Dacă la sugar apar diaree, candidoză sau erupții cutanate, trebuie

întreruptă alăptarea (sau administrarea medicamentului).

Fertilitatea

Nu s-a observat nicio afectare a fertilității la șobolani. Nu există date disponibile privind efectele cefepimei asupra fertilității umane.

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

Acest medicament poate avea un efect semnificativ asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi mașini, în special datorită posibilei apariții a encefalopatiei (vezi pct. 4.4, 4.8 și 4.9).

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos include reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice sau din experiența după punerea pe piață. Lista este organizată conform clasificării pe aparate, sisteme și organe, (termeni MedDRA) și frecvenței, utilizând următoarele categorii de frecvență: 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 ($\leq 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	Mai puțin frecvente	Candidoză orală
	Rare	Candidoză
	Foarte rare	Infecții vaginale
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Frecvente	Anemie, eozinofilie
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, leucopenie, neutropenie
	Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică*, anemie hemolitică*, agranulocitoză
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Rare	Reacții anafilactice, angioedem
	Foarte rare	Șoc anafilactic
<i>Tulburări psihiatrice</i>	Cu frecvență necunoscută	Halucinații**, confuzie**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Rare	Cefalee, parestezii
	Foarte rare	Convulsiile, disgeuzia, amețelile
	Cu frecvență necunoscută	Encefalopatie**, crize convulsive**, tulburări de conștiență și de conștiință**, epilepsie**, mioclonii**, comă**
<i>Tulburări vasculare</i>	Mai puțin frecvente	Flebită la locul de administrare IV, tromboflebită la locul de administrare IV
	Foarte rare	Hipotensiune arterială, vasodilatație
	Cu frecvență necunoscută	Hemoragii*
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Rare	Dispnee

<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Greață, vărsături
	Rare	Constipație
	Foarte rare	Colită pseudomembranoasă, colită, dureri abdominale, afte bucale
<i>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	Erupecie cutanată
	Mai puțin frecvente	Eritem, urticarie, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică*, sindrom Stevens-Johnson*, eritem multiform*.
<i>Tulburări renale și urinare</i>	Rare	Insuficiență renală
	Cu frecvență necunoscută	Nefropatie toxică*
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Rare	Prurit genital
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Frecvente	Reacție la locul de administrare a perfuziei
	Mai puțin frecvente	Inflamație la locul de administrare a perfuziei, durere și inflamație la locul de injectare IM sau IV, pirexie
	Rare	Frisoane
<i>Investigații</i>	Foarte frecvente	Testul Coombs pozitiv
	Frecvente	Creșterea fosfatazelor alcaline, ALT, AST, bilirubinemie, timp de protrombină prelungit, timp de tromboplastină parțială activată prelungit
	Mai puțin frecvente	Creșterea tranzitorie a ureei din sânge, creșterea creatininei
	Foarte rare	Scăderea fosforemiei
	Cu frecvență necunoscută	Glicozurie fals pozitivă*

* Aceste reacții adverse au fost în general atribuite altor compuși din aceeași clasă.

** Antibioticele beta-lactamice vin cu un risc de encefalopatie (confuzie, tulburări de conștiență, epilepsie sau mișcări anormale), în special în caz de supradozaj și/sau insuficiență renală, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.9). Simptomele de neurotoxicitate se ameliorează în urma întreruperii tratamentului și/sau în urma hemodializei. Au fost raportate anumite cazuri de deces.

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 din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Antibioticele beta-lactamice vin cu un risc de encefalopatie (confuzie, tulburări de conștiință, epilepsie sau mișcări anormale), în special în caz de supradozaj și/sau insuficiență renală.

În cazul unui supradozaj sever și în special la pacienții cu funcție renală deficitară, nivelurile serice de cefepimă pot fi scăzute cu ajutorul hemodializei. Dializa peritoneală este inefficientă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antibacteriene β -lactamice, cefalosporine de generația a 4-a;

Cod ATC: J01DE01

Eficacitatea și siguranța clinică

Pacienți cu neutropenie febrilă:

Siguranța și eficacitatea tratamentului empiric al neutropeniei febrile cu cefepimă în monoterapie au fost evaluate în două studii clinice multicentrice randomizate care au comparat cefepimă în monoterapie (în doză de 2 g IV la fiecare 8 ore) cu ceftazidimă în monoterapie (în doză de 2 g IV la fiecare 8 ore). În total, 317 pacienți au fost incluși în aceste studii.

Tabelul 1: Caracteristicile populației de pacienți incluse

Date demografice privind pacienții evaluabili (doar primul episod)		
	Cefepimă	Ceftazidimă
Total	164	153
Vârsta mediană (an)	56,0 (interval, 18 - 82)	55,0 (interval, 16 - 84)
Masculin	86 (52 %)	85 (56 %)
Feminin	78 (48 %)	68 (44 %)
Leucemie	65 (40 %)	52 (34 %)
Alte tumori hematologice maligne	43 (26 %)	36 (24 %)
Tumori solide	54 (33 %)	56 (37%)
Numărul median absolut de neutrofile (nadir) (celule/ μ L)	20,0 (interval, 0 - 500)	20,0 (interval, 0 - 500)
Durata mediană a neutropeniei (zile)	6,0 (interval, 0 - 39)	6,0 (interval, 0 - 32)
Cateter de inserție	97 (59 %)	86 (56 %)
Terapie antibiotică profilactică	62 (38 %)	64 (42 %)
Transplant de măduvă osoasă	9 (5 %)	7 (5 %)
TAS < 90mmHg la includere	7 (4 %)	2 (1 %)

TAS = Tensiunea arterială sistolică

Tabelul 2: Ratele de răspuns clinic observate. Pentru toți parametrii evaluați, cefepima a fost echivalentă din punct de vedere terapeutic cu ceftazidima.

Răspunsuri în tratamentul empiric al pacienților cu neutropenie febrilă		
	% răspuns	
parametrii evaluați	Cefepimă (n = 164)	Ceftazidimă (n = 153)

Episodul primar s-a rezolvat fără modificarea tratamentului, fără un nou episod febril sau infecție și cu antibioterapie orală care a urmat pentru a finaliza tratamentul.	51	55
Episodul primar s-a rezolvat fără o modificare a tratamentului, fără un nou episod febril sau infecție și fără terapie cu antibiotice orale în urma tratamentului.	34	39
Supraviețuire, modificări în tratament.	93	97
Episodul primar s-a rezolvat fără modificarea tratamentului, urmând ca antibioterapia orală să completeze tratamentul.	62	67
Episodul primar s-a rezolvat fără o modificare a tratamentului și fără antibioterapie orală în urma tratamentului.	46	51

Nu există date suficiente pentru a susține eficacitatea cefepimei în monoterapie la pacienții cu risc ridicat de a dezvolta infecții severe (inclusiv la pacienții care au suferit recent un transplant de măduvă osoasă, la pacienții cu hipotensiune arterială, cu afecțiuni hematologice maligne sau cu neutropenie severă sau prelungită). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu șoc septic.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD)

Eficacitatea depinde în mare măsură de perioada de timp în care nivelurile medicamentului depășesc concentrația minimă inhibitoare (CMI) a agentului patogen în cauză.

Mecanismul de rezistență

Cefepima are o afinitate scăzută pentru beta-lactamazele cu codificare cromozomială și este foarte rezistentă la hidroliza de către majoritatea beta-lactamazelor.

Rezistența bacteriană la cefepimă se poate datora unuia sau mai multora dintre următoarele mecanisme:

- afinitatea redusă a proteinelor de legare a penicilinei pentru cefepimă,
- producerea de β -lactamaze care sunt capabile să hidrolizeze cefepima în mod eficient (de exemplu, mai multe β -lactamaze cu spectru extins și β -lactamaze mediate cromozomal),
- impermeabilitatea membranei externe, care limitează accesul cefepimei la proteinele de legare a penicilinei în organismele gram-negative,
- pompe de eflux pentru substanțe active.

Există o rezistență încrucișată parțială sau completă între cefepimă și alte cefalosporine și peniciline.

Testarea cu cefepimă se efectuează utilizând seria de diluții standard. Următoarele concentrații minime inhibitorii au fost determinate pentru germenii sensibili și rezistenți:

Punctele de rupere EUCAST (Comitetul European pentru Testarea sensibilității antimicrobiene) (versiunea

12.0, 2022-01-01)

Agenți patogeni	Susceptibil (mg/L)	Rezistent (mg/L)
Enterobacterales	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0.001	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Notă ¹	Notă ¹
<i>Streptococi din grupele A, B, C și G</i>	Notă ²	Notă ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococi din grupul Viridans</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 4
Puncte de întrerupere PK/PD (fără legătură cu specia)	≤ 4	> 8
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 1	> 4

1 Susceptibilitatea stafilococilor la cefalosporinele utilizate pentru infecțiile stafilococice se deduce din sensibilitatea la cefoxitină.

2 Sensibilitatea streptococilor din grupele A, B, C și G la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină.

Susceptibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiune și de timp, pentru anumite specii și este de dorit să se dispună de informații locale privind rezistența, în special în cazul tratamentului infecțiilor grave. În consecință, trebuie solicitată consiliere specializată atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului în cel puțin anumite tipuri de infecții este discutabilă.

Specii susceptibile în mod obișnuit
<i>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inclusiv tulpinile rezistente la penicilină) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Microorganisme aerobe Gram-negativ</i>
<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>

Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă în timpul utilizării
<i>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺

<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Microorganisme 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>

Specii cu rezistență intrinsecă
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la metilicilină)
Microorganisme aerobe Gram-negativ
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganisme anaerobe
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
Alte microorganisme
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Nu existau date actualizate disponibile la momentul publicării acestui tabel. Susceptibilitatea este presupusă în literatura primară, în lucrările standard și în recomandările terapeutice.

⁺ Rata de rezistență este de peste 50 % în cel puțin o regiune.

[%] Tulpinile producătoare de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL) sunt întotdeauna rezistente.

³ În mediul ambulatoriu, rata de rezistență este <10 %.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica cefepimei este liniară între intervalele de dozare de 250 mg - 2 g (IV) și 500 mg - 2 g (IM). Acestea nu variază pe parcursul tratamentului.

Absorbție

În urma administrării IM, cefepima este rapid și complet absorbită.

Distributie

Concentrațiile plasmatice medii ale cefepimei la bărbații adulți după o singură perfuzie IV de 30 de minute cu o doză de 250 mg, 500 mg, 1 g și 2 g și după o singură injecție IM cu o doză de 500 mg, 1 g și 2 g sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Concentrații plasmatice medii de cefepimă (μg/ml)

Doza de cefepimă	0,5 ore	1,0 ore	2,0 ore	4,0 ore	8,0 ore	12,0 ore
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

Concentrațiile de cefepimă în țesuturi și lichide corporale sunt descrise în tabelul următor:

Concentrația medie de cefepimeă în țesuturi și lichide corporale

Țesuturi sau lichide	Doza/cale de administrare	Mostra: interval de timp mediu (ore)	Concentrația medie în țesut ($\mu\text{g/g}$) sau lichid biologic ($\mu\text{g/ml}$)	Concentrația plasmatică medie ($\mu\text{g/ml}$)
Urină	500 mg IV	0 - 4*	292	4,9**
	1 g IV	0 - 4*	926	10,5**
	2 g IV	0 - 4*	3,120	20,1**
Bilă	2 g IV	9	11,2	9,2
Lichid peritoneal	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Lichid interstițial	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Mucoasă bronșică	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Apendice	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Vezica biliară	2 g IV	9,6	8,1	8,5

* Urină colectată în intervalul 0 - 4 ore de la administrare.

** Plasmă colectată la 4 ore după administrare.

Distribuția tisulară a cefepimei nu variază în funcție de doza administrată în intervalul 250 mg - 2 g. Volumul mediu de distribuție în stare de echilibru este de 18L. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al cefepimei este de 2 ore. Nu s-a observat acumulare la subiecții care au primit doze de 2 g IV la fiecare 8 ore pentru o perioadă de 9 zile. Legarea cefepimei de proteinele plasmatice este mai mică de 19 % și este independentă de concentrația serică a cefepimei. Timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit în cazul insuficienței renale.

Metabolizare

Cefepima nu este metabolizată într-o mare măsură. Se transformă în N-metilpirolidină N-oxid, care se excretă în urină, ceea ce corespunde la 7 % din doza administrată.

Eliminare

Clearance-ul total mediu este de 120 ml/min. Clearance-ul renal mediu al cefepimei este de 110 ml/min. Se elimină aproape exclusiv prin rinichi, în principal prin filtrare glomerulară. 85 % din doza administrată se găsește neschimbată în urină. În urma administrării unei doze de 500 mg pe cale intravenoasă, concentrațiile de cefepimă nu sunt detectabile după 12 ore în plasmă și după 16 ore în urină. Concentrația medie în urină în intervalul de 12-16 ore de la injectare este de 17,8 $\mu\text{g/ml}$. În urma administrării a 1 sau 2 g IV, concentrațiile medii în urină sunt de 26,5 și, respectiv, 28,8 $\mu\text{g/ml}$, în intervalul 12 - 24 de ore. Cefepima nu este detectabilă în plasmă după 24 de ore.

Pacienți vârstnici

A fost studiată distribuția cefepimei la pacienții vârstnici (> 65 de ani). La subiecții cu funcție renală normală, nu este necesară ajustarea dozei. La subiecții cu insuficiență renală (filtrare glomerulară < 50 ml/min), doza trebuie ajustată pentru a compensa rata mai mică de eliminare renală (vezi pct. 4.2 și 4.4). Au fost raportate cazuri de encefalopatie reversibilă, dintre care majoritatea au apărut la persoanele cu insuficiență renală care au primit doze mai mari decât doza recomandată, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Copii cu vârste cuprinse între 2 luni și 12 ani

Cinetica cefepimei nu este modificată la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 12 ani.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica cefepimei nu a fost modificată la pacienții cu insuficiență hepatică care au primit o doză unică de 1 g. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Studiile efectuate la pacienți care prezintă diferite grade de insuficiență renală au demonstrat o creștere semnificativă a timpului de înjumătățire prin eliminare a cefepimei. Există o relație liniară între clearance-ul total individual și clearance-ul creatininei la pacienții cu funcție renală redusă (vezi pct. 4.2). Timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienții aflați în dializă (hemodializă sau dializă peritoneală continuă ambulatorie) este de 13 - 17 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii pe termen lung pe animale pentru a evalua potențialul carcinogen. În testele de genotoxicitate in vitro și in vivo, cefepima nu s-a dovedit a fi genotoxică. La șobolan nu s-a observat nicio scădere a fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

arginină (pentru reglarea pH-ului)

Cefepimă AptaPharma este un amestec steril de diclorhidrat de cefepimă monohidrat și arginină. Arginina la o concentrație de aproximativ 721 mg/g cefepimă se adaugă pentru a menține pH-ul soluției reconstituite între 4,0 și 6,0.

6.2 Incompatibilități

Cefepimă AptaPharma nu trebuie amestecată cu alte medicamente în aceeași seringă sau flacon de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul înainte de deschidere:

2 ani

Medicament reconstituit:

Pentru injecție intravenoasă, injecție intramusculară sau administrare sub formă de perfuzie (adăugat la

un lichid de perfuzie compatibil).

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituire a fost demonstrată timp de 7 zile la 2 °C - 8 °C (la frigider) sau timp de 24 de ore la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 de ore la 2-8°C, exceptând situațiile în care reconstituirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cefepimă AptaPharma 1 g

Flacoane de 20 ml din sticlă transparentă incoloră de tip I, închise cu un dop de culoare gri închis din cauciuc bromobutlic de 20 mm și sigilate cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare somon.

Cefepimă AptaPharma 2 g

Flacoane de 20 ml din sticlă transparentă incoloră de tip I, închise cu un dop de culoare gri închis din cauciuc bromobutlic de 20 mm și sigilate cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare maron.

Mărimile de ambalaj: cutii cu 1, 10 și 25 de flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrare intravenoasă:

Cefepima poate fi dizolvată în apă pentru preparate injectabile sau în orice alt solvent compatibil pentru preparate injectabile (vezi paragraful de compatibilitate de mai jos).

Volumul de reconstituire înainte de administrare

Flacon	Volumul de solvent care trebuie adăugat (ml)	Volumul disponibil aproximativ (ml)	Concentrație aproximativă (mg/ml)
1 g IV	10,0	11,4	90
2 g IV	10,0	12,8	160

Soluțiile reconstituite pentru administrare intravenoasă pot fi administrate direct prin injecție intravenoasă lentă (3 până la 5 minute) prin intermediul unei seringi sau al unei linii de perfuzie sau adăugate la un lichid de perfuzie compatibil, pentru a fi administrate sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute.

Administrare intramusculară:

Se reconstituie 1 g de cefepimă cu apă pentru preparate injectabile sau cu o soluție de clorhidrat de lidocaină de 5 mg/ml (0,5 %) sau 10 mg/ml (1 %).

Flacon	Volumul de solvent care trebuie adăugat (ml)	Volumul disponibil aproximativ (ml)	Concentrație aproximativă (mg/ml)
1 g IM	3,0	4,4	230

Compatibilitate

Cefepima este compatibilă cu următorii solvenți și soluții: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (cu sau fără glucoză 50 mg/ml (5 %)), glucoză 50 mg/ml (5 %) sau 100 mg/ml (10 %) și soluție de Ringer lactat. Cefepima poate fi administrată în același timp cu alte antibiotice. Cu toate acestea, este **interzisă** utilizarea aceleiași seringi, a aceleiași perfuzii sau a aceluiași loc de injectare.

Inspecție vizuală

După reconstituire, soluția este limpede și fără particule vizibile.

Medicamentele pentru uz parenteral trebuie să fie inspectate vizual înainte de administrare pentru a verifica dacă sunt lipsite de particule. În cazul în care se detectează particule, medicamentul nu trebuie să fie utilizat.

Ca și în cazul altor cefalosporine, soluția reconstituită poate avea o culoare chihlimbar-gălbuie care nu indică pierderea eficacității.

Medicamentul reconstituit este destinat doar unei singure utilizări.

Orice medicament sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15043/2023/01-02-03
15044/2023/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023