

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cefepime Kabi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține cefepimă 1 g (sub formă de diclorhidrat de cefepimă monohidrat 1189,2 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Flacoane cu pulbere albă până la slab galbenă.

pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 4,0 - 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cefepima este indicată pentru tratamentul infecțiilor severe.

La adulți și copii cu vârsta peste 12 ani (vezi pct. 4.4 și 5.1):

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

Tratamentul pacienților cu bacteriemie, care apare în asociere cu sau este suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Cefepima poate fi utilizată în tratamentul pacienților neutropenici, cu febră despre care se presupune că ar fi cauzată de o infecție bacteriană.

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

- Pneumonie nosocomială
- Infecții ale tractului urinar complicate

Tratamentul pacienților cu bacteriemie, care apare în asociere cu sau este suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Cefepima poate fi utilizată în tratamentul pacienților neutropenici, cu febră despre care se presupune că ar fi cauzată de o infecție bacteriană.

Cefepima trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene ori de câte ori bacteriile

posibil responsabile de producerea infecției nu se încadrează în spectrul său de acțiune.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cefepime Kabi trebuie administrat pe cale intravenoasă (vezi pct. 4.2 “Mod de administrare”) după reconstituire (vezi pct. 6.6).

Dozele depind de severitatea infecției, sensibilitatea bacteriilor, localizarea și tipul infecției, precum și de vârsta și funcția renală a pacientului.

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

Schema de administrare recomandată pentru adulți și adolescenți (cu vârsta > 12 ani), cântărind > 40 kg, cu funcție renală normală

Severitatea infecției	Doza și calea de administrare	Intervalul dintre administrări
Infecții severe, inclusiv: - Pneumonie nosocomială - Infecții ale tractului urinar complicate - Infecții intra-abdominale complicate - Peritonită asociată dializei la pacienții cu dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD)	2 g i.v.	12 ore
	Vezi pct. “Adulți cu insuficiență renală”	
Infecții foarte severe sau potențial letale, inclusiv: - episoade febrile cauzate de infecții bacteriene la pacienții neutropenici	2 g i.v.	8 ore

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

Sugari și copii (cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 12 ani și/sau cântărind ≤ 40 kg, cu funcție renală normală)

Doza recomandată în mod obișnuit:

Sugari cu vârsta mai mică de 2 luni:

Nu există date clinice suficiente pentru a susține utilizarea cefepimei la copiii cu vârsta sub 2 luni.

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

Pneumonie nosocomială, infecții ale tractului urinar complicate:

50 mg/kg la fiecare 12 ore, timp de 10 zile.

Pentru infecții mai severe, doza poate fi administrată la intervale de 8 ore.

Tratamentul empiric al neutropeniei febrile:

50 mg/kg la fiecare 8 ore, timp de 7-10 zile.

Copii cu greutate > 40 kg:

Trebuie urmate recomandările cu privire la schema terapeutică pentru adulți.

Pentru pacienții cu vârsta peste 12 ani, cu o greutate corporală < 40 kg, trebuie urmate recomandările cu privire la schema terapeutică corespunzătoare pentru pacienții mai tineri, cu greutatea corporală < 40 kg. Dozele utilizate la copii nu trebuie să depășească doza maximă recomandată pentru adulți (2 g la fiecare 8 ore).

Adulți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza de cefepimă trebuie ajustată astfel încât să se compenseze viteza de eliminare renală mai scăzută. Doza inițială de cefepimă recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată trebuie să fie aceeași cu cea utilizată la pacienții cu funcție renală normală. Dozele de întreținere de cefepimă, recomandate la adulți și adolescenți (>12 ani) cu insuficiență renală, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Dacă se cunoaște numai concentrația plasmatică a creatininei, pentru estimarea clearance-ului creatininei, poate fi utilizată formula de mai jos (ecuația Cockcroft-Gault). Concentrația plasmatică a creatininei trebuie să reprezinte starea de echilibru a funcției renale:

$$\text{Bărbați: Clearance-ul creatininei (ml/min)} = \frac{\text{greutatea corporală (kg)} \times (140 - \text{vârsta})}{72 \times \text{concentrația plasmatică a creatininei (mg/dl)}}$$

Femei: 0,85 x valoarea calculată cu ajutorul formulei pentru bărbați.

Schema tratamentului de întreținere pentru adulți și adolescenți (> 12 ani) cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza de întreținere recomandată în funcție de severitatea infecției (+ intervalul dintre administrări)	
	Infecții foarte severe sau potențial letale, incluzând - episoade febrile cauzate de infecții bacteriene la pacienții cu neutropenie	Infecții severe, incluzând - Penumonie nosocomială - Infecții ale tractului urinar complicate - Infecții intra-abdominale complicate
> 50	(Doza uzuală, nu este necesară ajustarea)	
	2 g la fiecare 8 ore	2 g la fiecare 12 ore
30-50	2 g la fiecare 12 ore	2 g la fiecare 24 ore
11-29	2 g la fiecare 24 ore	1 g la fiecare 24 ore
≤ 10	1 g la fiecare 24 ore	500 mg la fiecare 24 ore
Hemodializă*	500 mg la fiecare 24 ore	500 mg la fiecare 24 ore

* Modelul farmacocinetic indică faptul că, la acești pacienți, este necesară o scădere a dozei. La pacienții cărora li se administrează cefepimă concomitent cu dializa, doza trebuie stabilită după cum urmează: o doză de încărcare de 1 g în prima zi de tratament cu cefepimă, urmată de 500 mg pe zi, pe toată durata. În zilele de dializă, cefepima trebuie administrată după ședința de dializă. Dacă este posibil, cefepima trebuie administrată în fiecare zi, la aceeași oră.

Pacienții dializați

Pentru pacienții dializați, vezi tabelul de mai sus.

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.

La pacienții care efectuează dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD), cefepima poate fi

administrată în aceleași doze recomandate pacienților cu funcție renală normală, la intervale de 48 ore.

Sugari și copii cu vârsta de până la 12 ani cu greutate corporală ≤ 40 kg și cu funcție renală afectată

Deoarece, la copii, excreția urinară este principala cale de eliminare a cefepimei (vezi pct. 5.2), la pacienții cu vârsta sub 12 ani și insuficiență renală, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de cefepimă.

Nu sunt disponibile date clinice la acest grup de pacienți; cu toate acestea, deoarece profilul farmacocinetic al cefepimei este comparabil la copii, adolescenți și pacienții adulți (vezi pct. 5.2), la copii și adolescenți se recomandă modificări ale schemelor de administrare, similare celor de la adulți.

O doză de 50 mg/kg la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 12 ani, respectiv o doză de 30 mg/kg la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 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 prevăzute în tabelul de mai sus.

Dacă este disponibilă numai concentrația plasmatică a creatininei, clearance-ul creatininei poate fi estimat cu ajutorul uneia dintre următoarele metode:

$$\text{Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{înălțimea(cm)}}{\text{Concentrația plasmatică a creatininei (mg/dl)}}$$

sau

$$\text{Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{înălțimea (cm)} - 3,6}{\text{Concentrația plasmatică a creatininei (mg/dl)}}$$

Funcție hepatică afectată

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție hepatică afectată.

Administrare la 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 (vezi pct. 4.4 și 4.8). Se recomandă ajustarea dozei, în cazul în care funcția renală este redusă (vezi pct. 4.2 “Adulți cu insuficiență renală” și pct. 5.2).

Mod de administrare

Calea de administrare:

După reconstituire adecvată, Cefepime Kabi poate fi administrat prin **injectare intravenoasă directă** timp de 3 până la 5 minute sau injectat în tubul setului de perfuzie în timp ce pacientului i se administrează o soluție intravenoasă compatibilă sau prin **perfuzare intravenoasă** timp de 30 minute. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea/diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 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).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Similar tuturor antibioticelor beta-lactamice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale.

Înainte de administrării tratamentului cu cefepimă, trebuie făcută o anamneză atentă pentru a stabili dacă pacientul a prezentat în antecedente reacții de hipersensibilitate la cefepimă, antibiotice beta-lactamice

sau la alte medicamente.

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

Datorită 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).

Suprainfecție

Similar altor antibiotice, administrarea cefepimei poate determina proliferarea microorganismelor rezistente. În cazul în care, în timpul tratamentului apare suprainfecția, trebuie instituite măsuri corespunzătoare.

Diaree asociată cu *Clostridium difficile*

Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată în asociere cu aproximativ toate medicamentele antibacteriene, inclusiv cefepima și poate varia ca severitate, de la forme ușoare de diaree, până la colită care pune viața în pericol. Diagnosticul de DACD trebuie luat în considerare la toți pacienții care prezintă diaree după administrarea de antibiotice. Este necesară o anamneză riguroasă, deoarece apariția DACD a fost raportată la peste două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene. Dacă DACD este suspectată sau confirmată, poate fi necesară întreruperea tratamentului curent cu antibiotice care nu sunt utilizate pentru tratarea infecției cu *C. Difficile*.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/min) sau alte afecțiuni care pot influența funcția renală, doza de cefepimă trebuie ajustată, astfel încât să se compenseze viteza de eliminare renală mai scăzută.

Deoarece dozele uzuale pot determina concentrații plasmatice ridicate și prelungite la pacienții cu insuficiență renală sau alte afecțiuni care pot influența funcția renală, doza de menținere trebuie redusă atunci când cefepima se administrează la această categorie de pacienți. Administrarea continuă trebuie stabilită în funcție de gradul de afectare al funcției renale, de severitatea infecției și de sensibilitatea agenților patogeni cauzatori (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În timpul supravegherii după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate următoarele reacții adverse grave: encefalopatie reversibilă (tulburare a stării de conștiență, inclusiv confuzie, halucinații, stupoare și comă), mioclonii, crize convulsive (inclusiv stare de rău epileptic non-convulsivant) și/sau insuficiență renală (vezi pct. 4.8). În majoritatea cazurilor, aceste reacții au apărut la pacienți cu insuficiență renală cărora li s-au administrat doze mai mari de cefepimă decât cele recomandate.

În general, simptomele de neurotoxicitate au dispărut după întreruperea tratamentului și/sau după hemodializă, dar au existat și cazuri cu evoluție letală.

Vârstnici

Dintr-un număr de peste 6400 de adulți tratați în studiile clinice cu cefepimă, 35% au fost în vârstă de 65 de ani sau peste, iar 16% în vârstă de 75 de ani sau peste. În studiile clinice, la pacienții vârstnici cărora li s-a administrat doza uzuală recomandată pentru adulți, eficacitatea clinică și siguranța în administrare au fost comparabile cu eficacitatea clinică și siguranța în administrare la pacienții adulți, cu excepția cazului în care aceștia au prezentat insuficiență renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost ușor prelungit, iar valorile clearance-ului renal au fost mai reduse comparativ cele

observate la persoanele mai tinere. Se recomandă ajustarea dozelor în cazul în care funcția renală este afectată (vezi pct.4.2 și 5.2.).

Este cunoscut faptul că cefepima se excretă, în principal, la nivel renal, iar riscul de apariție a reacțiilor toxice poate fi crescut la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece este mai probabil ca pacienții vârstnici să aibă funcția renală mai redusă, se impune alegerea atentă a dozei, iar funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.8 și 5.2). La pacienții vârstnici cu insuficiență renală, cărora li s-a administrat doza uzuală recomandată de cefepimă, au apărut reacții adverse grave, inclusiv encefalopatie reversibilă (tulburare a stării de conștiință, inclusiv confuzie, halucinații, stupoare și comă), mioclonii, crize convulsive (inclusiv stare de rău epileptic non-convulsivant) și/sau insuficiență renală (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu testele 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 enzimaticice (glucozo-oxidaza). Prin urmare, se recomandă utilizarea metodelor de determinare a glucozei în urină, bazate pe reacțiile enzimaticice ale glucozo-oxidazei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul în care cefepima este administrată în asociere cu medicamente potențial nefrotoxice, cum sunt aminoglicozidele și diureticele puternice, funcția renală trebuie atent monitorizată.

Cefalosporinele pot potența efectul anticoagulantelor cumarinice.

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 demonstrat afectarea fătului, totuși, nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Deoarece studiile de reproducere la animale nu sunt întotdeauna predictive pentru răspunsul la om, acest medicament trebuie administrat în timpul sarcinii, numai dacă este strict necesar.

Alăptarea

La om, cefepima este excretată în lapte în concentrații foarte mici. Este necesară prudență atunci când cefepima este administrată în doze terapeutice la femeia care alăptează; sugarul trebuie strict monitorizat.

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

Efectele medicamentului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje nu au fost studiate. Totuși, reacțiile adverse posibile, cum sunt tulburări de conștiință, amețeli, stare confuzională sau halucinații, pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (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, terminologiei recomandate 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).

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

Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau din experiența după punerea pe piață

Frecvența reacțiilor adverse					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Candidoză orală, infecție vaginală	Candidoză	
Tulburări hematologice și limfatice	Testul Coombs pozitiv	Timp de protrombină prelungit, timp de tromboplastină parțială prelungit, anemie, eozinofilie	Trombocitopenie, leucopenie, neutropenie		Anemie aplastică ^a , anemie hemolitică ^a , agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică, angioedem	Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție					Rezultat fals pozitiv al testului de prezență a glucozei în urină
Tulburări psihice					Stare confuzională, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee	Crize convulsive, stare de rău epileptic non-convulsivant, parestezie, disgeuzie, amețeli	Comă, stupoare, encefalopatie, alterare a stării de conștiență, mioclonii
Tulburări vasculare		Flebită la locul de administrare a perfuziei		Vasodilatație	Hemoragie ^a
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee	

Frecvența reacțiilor adverse					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale		Diaree	Colită pseudomembranoasă, colită, greață, vărsături	Durere abdominală, constipație	Tulburare gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare		Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori plasmatic crescute ale bilirubinei			
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Eritem, urticarie, prurit		Sindrom Stevens-Johnson ^a , necroză epidermică toxică ^a , eritem polimorf ^a
Tulburări renale și ale căilor urinare			Valori plasmatic crescute ale ureei, valori plasmatic crescute ale creatininei		Nefropatie toxică ^a , insuficiență renală
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Prurit genital	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacție la locul de administrare a perfuziei, durere la locul de injectare, inflamație la locul de injectare	Febră, inflamație la locul de administrare a perfuziei	Frisoane	
Investigații diagnostice		Valori crescute ale fosfatazei alcaline			

^a Reacții adverse care sunt general acceptate ca fiind atribuite altor compuși din clasă.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al cefepimei la sugari și copii este similar cu cel al adulților. Reacția adversă raportată cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice, atribuită cefepimei, 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 din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj sever, în special la pacienții cu funcție renală afectată, hemodializa va ajuta la eliminarea cefepimei din organism; dializa peritoneală nu este utilă. Supradozajul accidental a apărut la administrarea unor doze mari pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4). Simptomele supradozajului includ encefalopatie (tulburare a stării de conștiență, inclusiv confuzie, halucinații, stupoare și comă), mioclonii și crize convulsive (vezi pct. 4.8).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Clorhidratul de cefepimă este o pulbere albă până la slab gălbuie; culoarea soluțiilor reconstituite de cefepimă poate varia de la incolor până la galben-marونیu.

Mecanism de acțiune

Cefepima este un antibiotic cu spectru larg, cu acțiune bactericidă *in vitro* asupra unui număr mare de bacterii Gram-pozitiv și Gram-negativ. Cefepima își exercită acțiunea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui bacterian.

Cefepima pătrunde rapid în celulele bacteriene Gram-negativ. Medicamentul prezintă o afinitate foarte mare pentru proteinele care leagă penicilina (PBP), în special pentru PBP3 din *Escherichia coli* și *Enterobacter cloacae*, dar și pentru PBP2. Afinitatea moderată pentru PBP1a și 1b contribuie, probabil, de asemenea, la acțiunea bactericidă totală a cefepimei.

Mecanism(e) de rezistență

Cefepima are afinitate redusă pentru beta-lactamazele codificate la nivel cromozomial și este foarte rezistentă la hidroliza majorității beta-lactamazelor.

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

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

Valori critice

Valorile critice EUCAST V 5.0, valabile începând cu 01.01.2015, sunt următoarele:

Microorganism	Sensibil	Rezistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 8 ^a mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--b	--b
<i>Streptococcus spp.</i> (grupele A, B, C, G)	--c	--c

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 ^d mg/l	> 2 mg/l
Streptococi din grupul viridans	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 ^d mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Valori critice fără legătură cu specia	≤ 4 mg/l	> 8 ^e mg/l
<p>a) Valorile critice se referă la tratamentul cu doze mari</p> <p>b) Sensibilitatea stafilococilor la cefalosporine este dedusă din sensibilitatea acestora la cefoxitină, cu excepția ceftazidimei, cefiximei și ceftibutenului, care nu au valori critice și nu trebuie utilizate în tratamentul infecțiilor stafilococice. Câteva specii rezistente de <i>S. Aureus</i> metilino-rezistent sunt sensibile la ceftarolină și ceftobiprol.</p> <p>c) Sensibilitatea streptococilor de grup A,B,C și G la cefalosporine este dedusă pe baza sensibilității acestora la benzilpeniciline.</p> <p>d) Izolatele bacteriene cu valori CMI peste valoarea critică de sensibilitate sunt foarte rare și nu au fost încă raportate. Testele de identificare și de sensibilitate antimicrobiană efectuate pe acest tip de izolate trebuie repetate, iar în cazul în care rezultatele sunt confirmate, izolatul trebuie trimis la un laborator de referință. Până în momentul în care vor exista dovezi în ceea ce privește răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu valori CMI peste valorile critice obișnuite de sensibilitate, acestea trebuie raportate ca fiind rezistente.</p> <p>e) Valorile critice se aplică pentru dozele zilnice intravenoase de 2 g x 2 și pentru o doză mare, de cel puțin 2 g x 3.</p>		

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.

Specii frecvent sensibile
<i>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la metilino)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inclusiv tulpinile rezistente la penicilină) ^o
<i>Microorganismele aerobe Gram-negativ</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă în timpul utilizării
<i>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Microorganismele aerobe Gram-negativ</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganisme cu rezistență naturală
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la meticilină)
Microorganisme aerobe Gram-negativ
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganisme anaerobe
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium 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 la momentul publicării acestui tabel. Sensibilitatea este presupusă în literatura primară, lucrări standard și recomandări terapeutice.

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

[%] Tulpinile producătoare de beta lactamaze cu spectru larg (BLSL) sunt întotdeauna rezistente.

³ În ambulatoriu, rata de rezistență este <10%

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al cefepimei este linear în intervalul de doze de 250 mg - 2 g (i.v.) Acesta nu se modifică în timpul tratamentului.

Distribuție: Concentrațiile plasmatice medii ale cefepimei observate la adulții de sex masculin după administrarea în perfuzie intravenoasă a unor doze unice de 500 mg, 1 g și 2 g timp de 30 minute.

Concentrațiile plasmatice medii ale cefepimei (mcg/ml)

Doza de cefepimă	0,5 ore	1,0 ore	2,0 ore	4,0 ore	8,0 ore	12,0 ore
1 g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

Comparativ cu microorganismele care apar mai frecvent, concentrații terapeutice suficiente se regăsesc în următoarele țesuturi și lichide biologice: urină, bilă, lichid interstițial, lichid peritoneal, mucoasă bronșică, apendice și colecist. Aceste concentrații sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Concentrațiile medii ale cefepimei în țesuturi (mcg/g) și lichide biologice (mcg/ml):

Țesut sau lichid	Doza/cale de administrare	Proba: interval mediu de timp (ore)	Concentrația medie în țesut (mcg/g) sau lichid biologic (mcg/ml)	Concentrația plasmatică medie (mcg/ml)
Urină	500 mg i.v.	0 - 4 *	292	4,9**
	1 g i.v.	0 - 4 *	926	10,5**
	2 g i.v.	0 - 4 *	3120	20,1**
Bilă	2 g i.v.	9,4	17,8	9,2
Lichid peritoneal	2 g i.v.	4,4	18,3	24,8
Lichid interstițial	2 g i.v.	1,5	81,4	72,5

Țesut sau lichid	Doza/cale de administrare	Proba: interval mediu de timp (ore)	Concentrația medie în țesut (mcg/g) sau lichid biologic (mcg/ml)	Concentrația plasmatică medie (mcg/ml)
Mucoasă bronșică	2 g i.v.	4,8	24,1	40,4
Apendice	2 g i.v.	5,7	5,2	17,8
Colecist	2 g i.v.	8,9	11,9	8,5
Lichid cefalorahidian	50 mg/kg/i.v.	4,0	4,2	16,7
Spută	2 g i.v.	4,0	7,4	-
Prostată	2 g i.v.	1,0	31,5	-

* Proba de urină recoltată într-un interval de 0-4 ore după administrare

** Proba de plasmă recoltată la 4 ore de la injectare

Concentrațiile plasmatice medii (PL), concentrațiile în lichidul cefalorahidian (LCR) și raportul LCR/PL pentru cefepimă*

Probă recoltată după intervalul de (ore)	Numărul de pacienți	Concentrația în plasmă (mcg/ml)	Concentrația în lichidul cefalorahidian (mcg/ml)	Raport LCR/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* pacienți cu vârsta cuprinsă între 3,1 luni - 12 ani (medie 2,6 ani)

Pacienților cu suspiciune de infecție la nivelul sistemului nervos central li s-a administrat cefepimă 50 mg/kg în perfuzie intravenoasă timp de 5 - 20 minute, la fiecare 8 ore. La anumiți pacienți, a fost recoltată câte o probă de plasmă și lichid cefalorahidian după aproximativ 1/2, 1, 2, 4 și 8 ore de la terminarea perfuzării, în a doua și a treia zi de tratament.

Distribuția tisulară a cefepimei nu se modifică în intervalul de doze de la 250 mg până la 2 g. Volumul mediu de distribuție la echilibru este de 18 litri. Gradul de legare a cefepimei de proteinele plasmatice este < 16,4% și este independent de concentrația plasmatică a cefepimei.

Metabolizare: Cefepima este metabolizată până la metabolitul său N-metilpirolidinic, care este transformat rapid în N-oxid. Aproximativ 85% din doza de cefepimă administrată se regăsește sub formă nemetabolizată, în urină; mai puțin de 1% se regăsește sub formă de metabolit N-metilpirolidinic, 6,8% sub formă de N-oxid și 2,5% sub formă de epimer al cefepimei.

Eliminare: Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cefepimei este de aproximativ 2 ore și nu variază în funcție de doza administrată (de la 250 mg până la 2 g). La pacienții sănătoși cărora li s-au administrat intravenos doze de până la 2 g, la fiecare 8 ore, timp de 9 zile nu s-a observat acumulare. Clearance-ul mediu total este de aproximativ 120 ml/min. Clearance-ul renal mediu este de 110 ml/min; eliminarea are loc aproape exclusiv prin mecanisme renale, în principal prin filtrare glomerulară.

Vârstnici:

Dintr-un număr de peste 6400 de adulți tratați în studiile clinice cu cefepimă, 35% au fost în vârstă de 65 de ani sau peste, iar 16% în vârstă de 75 de ani sau peste. În timpul studiilor clinice, în care pacienților vârstnici li s-a administrat doza uzuală recomandată pentru adulți, eficacitatea clinică și

siguranța în administrare au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți mai tineri, cu excepția cazului în care aceștia prezentau insuficiență renală. Voluntarii sănătoși cu vârsta de 65 ani și peste, cărora li s-a administrat o doză unică de 1 g cefepimă i.v. au prezentat o valoare a ASC mai mare și valori ale clearance-ului renal mai mici, comparativ cu voluntarii sănătoși mai tineri. La pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică:

Profilul farmacocinetic al cefepimei nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică, cărora li s-a administrat o doză unică de 1 g. În consecință, nu este necesară modificarea dozei de cefepimă, cu excepția cazului în care pacientul are și insuficiență renală.

La pacienții cu mucoviscidoză, profilul farmacocinetic al cefepimei nu este modificat semnificativ din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală:

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

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

Copii și adolescenți:

A fost evaluat profilul farmacocinetic corespunzător administrării cefepimei în doză unică și doze repetate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 16 ani, cărora li s-au administrat doze de 50 mg/kg în perfuzie i.v.; 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, iar 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 a fost de 3,3 ml/min și 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. Proportia 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 și kg.

Concentrațiile cefepimei în lichidul cefalorahidian, comparativ cu cele din plasmă sunt prezentate în tabelul de mai sus "Concentrațiile medii în plasmă (PL), concentrațiile în lichidul cefalorahidian (LCR) și raportul LCR/PL ale cefepimei".

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu evidențiază niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind siguranța, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină

6.2 Incompatibilități

Similar majorității antibioticelor beta-lactamice, soluțiile de cefepimă nu pot fi adăugate în soluții care conțin metronidazol sau sulfat de netilmicină, din cauza incompatibilității fizice și chimice.

Cu toate acestea, dacă este indicat tratamentul în asociere, fiecare dintre aceste antibiotice trebuie administrat separat.

Atenție:

Aceste soluții sunt incompatibile cu aminofilina.

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul înainte de deschidere:

2 ani

După reconstituire/diluare:

Soluțiile de cefepimă trebuie utilizate imediat după reconstituire.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru două ore la 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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituirea/diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip III sau tip II, cu capacitatea de 15 ml sau 20 ml, închis cu dop de cauciuc clorobutilic, conținând cefepimă 1 g.

Mărimile de ambalaj:

1 flacon

10 flacoane

50 flacoane

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte oricărei administrări, se recomandă inspectarea vizuală a soluțiilor administrate parenteral, pentru a verifica dacă sunt lipsite de particule.

Soluția își poate modifica culoarea în timpul păstrării (din incoloră în galben-marونی), fără ca potența medicamentului să fie afectată.

Compatibilități

Cefepima este compatibilă cu următoarele soluții și solvenți: clorură de sodiu 9 mg/ml (cu sau fără glucoză 5 mg/ml), glucoză 10 mg/ml, soluție Ringer (cu sau fără glucoză 5 mg/ml), lactat de sodiu M/6.

Instrucțiuni pentru reconstituire

Pentru administrare intravenoasă **directă**, se reconstituie Cefepime Kabi cu apă pentru preparate injectabile, soluție injectabilă de glucoză 5 mg/ml sau clorură de sodiu 9 mg/ml, în volumele prezentate în tabelul de mai jos "Prepararea soluțiilor de cefepimă".

Pentru administrare **perfuzabilă**, se reconstituie soluția de cefepimă de 1 g, după cum este prezentat mai sus pentru administrarea intravenoasă directă și se adaugă o cantitate corespunzătoare din soluția obținută într-un flacon care conține una dintre soluțiile compatibile, cu administrare intravenoasă.

Prepararea soluțiilor de cefepimă

Doză și cale de administrare	Volumul de solvent de adăugat (ml)	Volumul disponibil aproximativ al flaconului (ml)	Concentrația aproximativă a cefepimei (mg/ml)
I.V. flacon a 1 g	10	11,4	90

Eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbay, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8400/2015/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023