# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефепим Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Cefepime Kabi 1 g powder for solution for injection or infusion

Цефепим Каби 2 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Cefepime Kabi 2 g powder for solution for injection or infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефепим Каби 1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор:

Всеки флакон съдържа 1 g цефепим *(cefepime)* (като 1189,2 mg цефепимов дихидрохлорид монохидрат */cefepime dihydrochloride monohydrate/).*

Цефепим Каби 2 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор:

Всеки флакон съдържа 2 g цефепим *(cefepime)* (като 2378,5 mg цефепимов дихидрохлорид монохидрат */cefepime dihydrochloride monohydratel).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Флакони с бял до бледожълт прах. pH на приготвения разтвор е 4,0 - 6,0.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Цефепим е показан за лечение на тежки инфекции.

*При възрастни и деца над 12-годишна възраст (еж. точки 4.4 и 5.1):*

* Нозокомиална пневмония;
* Усложнени инфекции на пикочните пътища;
* Усложнени интра-абдоминални инфекции;
* Перитонит, свързан с диализа, при пациенти на непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Цефепим може да се използва при лечението на неугропенични пациенти с повишена температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

*При деца па възраст от 2 месеца до 12 години и с телесно тегло ≤ 40 kg:*

* Нозокомиална пневмония;
* Усложнени инфекции на пикочните пътища

Цефепим може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с повишена температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

Цефепим трябва да се прилага едновременно с други антибактериални средства, когато вероятните бактериални причинители не попадат в неговия спектър на действие.

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка:

Цефепим Каби трябва да се прилага чрез интравенозно въвеждане (вж. раздел 4.2 "Начин на

приложение") след разтваряне (вж. точка 6.6).

Дозировката зависи от тежестта, чувствителността, мястото и вида на инфекцията, както и от възрастта и бъбречната функция на пациента.

**Възрастни и юноши (> 12 години) с тегло > 40 kg**

Препоръчвана дозова схема за възрастни и юноши (> 12 години) с тегло > 40 kg и нормална бъбречна функция

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тежест на инфекцията** | **Дозировка и начин на приложение** | **Интервал между приложенията** |
| Тежки инфекции, включващи:-Нозокомиална пневмония-Усложнени инфекции на пикочните пътища-Усложнени интра-абдоминални инфекции-Перитонит, свързан с диализа, при пациенти на CAPD | 2 g интравенозно | 12 часа |
| Вижте раздел "Възрастни с увредена бъбречна функция" |
| Много тежки или животозастрашаващи инфекции, включващи:Фебрилни епизоди, причинени от бактериални инфекции при неутопенични пациенти | 2 g интравенозно | 8 часа |

Обикновено продължителността на лечението е 7 до 10 дни; по-тежките инфекции може да изискват по-продължително лечение. За емпирично лечение на фебрилната неутропения, обикновено продължителността на лечението е 7 дни или до преодоляване на неутропенията.

**Бебета и деца (на възраст от 2 месеца до 12 години и/или с телесно тегло < 40 kg, с нормална бъбречна функция)**

Нормално препоръчвана дозировка:

***Бебета на възраст под 2 месеца:***

Няма достатъчно клинични данни в подкрепа на използването на цефепим при деца под 2-месечна възраст.

***Бебета и деца на възраст над 2 месеца до 12 години и с телесно тегло ≤ 40kg:***

Нозокомиална пневмония, усложнени инфекции на пикочната система: 50 mg/kg на 12 часа за 10 дни.

При по-тежки инфекции, дозата може да се прилага на 8 часа.

Емпирично лечение на фебрилна неутропения:

50 mg/kg на 8 часа за 7-10 дни.

***Деца с тегло > 40 kg:***

Приема се дозировката, препоръчвана за възрастни.

При пациенти на възраст над 12 години с телесно тегло < 40 kg, препоръчваните дози са същите като тези за по-младите пациенти с телесно тегло < 40 kg. Дозировката при деца не трябва да надвишава максималната препоръчвана доза за възрастни (2 g на 8 часа).

**Възрастни с увредена бъбречна функция**

При пациенти с увредена бъбречна функция, дозировката на цефепим трябва да се коригира, за да компенсира по-бавното елиминиране през бъбреците. Препоръчваната начална доза цефепим при пациенти с леко до умерено по тежест бъбречно увреждане трябва да бъде същата като дозата, която се прилага при пациенти с нормална бъбречна функция. Препоръчваните поддържащи дози цефепим при възрастни и юноши (> 12 години) с бъбречно увреждане са представени в таблицата по-долу.

Ако са на разположение само данните за нивото на серумния креатинин, показаната по-долу формула (уравнение на Cockcroft-Gault) може да се използва за изчисляване на креатининовия клирънс. Серумният креатинин трябва да представлява steady state на бъбречната функция:

$$Мъже: Креатининов клирънс \left(\frac{ml}{min}\right)=\frac{телесно тегло (kg) х (140 - възраст)}{72хсерумния креатинин (mg/dl)}$$

Жени: 0,85 х стойността, изчислена за мъже чрез формулата

Поддържащи дози при възрастни и юноши (> 12 години) с бъбречно увреждане

|  |  |
| --- | --- |
| **Креатининов клирънс (ml/min)** | **Препоръчителна поддържаща доза въз основа на тежестта на инфекцията (+ интервал на приложение)** |
|  | Много тежки или животозастрашаващи инфекции, включващи: -Фебрилни епизоди, причинени от бактериални инфекции при неугропенични пациенти | Тежки инфекции, включващи:Нозокомиална пневмония-Усложнени инфекции на пикочните пътища-Усложнени интра-абдоминални инфекции |
| >50 | (Обичайна доза, не се изисква корекция) |
|  | 2 g на всеки 8 часа | 2 g на всеки 12 часа |
| 30-50 | 2 g на всеки 12 часа | 2 g на всеки 24 часа |
| 11-29 | 2 g на всеки 24 часа | 1 g на всеки 24 часа |
| <10 | 1 g на всеки 24 часа | 500 mg на всеки 24 часа |
| Хемодиализа\* | 500 mg на всеки 24 часа | 500 mg на всеки 24 часа |
| \* Фармакокинетичният модел показва, че при тези пациенти е необходимо намаляване на дозата. При пациенти на хемодиализа, които получават едновременно цефепим, дозата трябва да се определя, както следва: една натоварваща доза от 1 g през първия ден от лечението с цефепим, след което 500 mg дневно. В дните на диализа, цефепим трябва да се прилага след диализната процедура. Ако е възможно, цефепим трябва да се прилага по едно и също време всеки ден. |

**Пациенти на диализа**

За пациенти на диализа вижте таблицата по-горе.

При пациенти, подложени на хемодиализа, около 68% от общото количество цефепим, намиращо се в организма в началото на диализата се отстранява по време на 3-часовия период на диализа.

При пациенти, подложени на непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (CAPD), цефепим може да се прилага в същите дози, препоръчвани за пациенти с нормална бъбречна функции през интервали от 48 часа.

**Бебета и деца до 12 години с телесно тегло ≤ 40 kg и с променена бъбречна функция**

Тъй като екскрецията с урината е основният път за елиминиране на цефепим при деца (вж. точка 5.2), трябва да се има предвид корекция на дозата на цефепим при пациенти под 12 години с променена бъбречна функция.

Клинични данни за тази група пациенти не са налични, но тъй като фармакокинетиката на цефепим е сравнима при педиатрични и възрастни пациенти (вж. точка 5.2), при педиатрични пациенти се препоръчват промени в схемите на дозиране, сходни с тези при възрастните Доза от 50 mg/kg за пациенти на възраст между 2 месеца и 12 години и доза 30mg/kg за бебета на възраст от 1 до 2 месеца са сравними на доза от 2 g при възрастни. Прилага се същото удължаване на интервалите между дозите и/или същото намаляване на дозата, както е препоръчано в таблицата по-горе.

Ако са на разположение само данните за нивото на серумния креатинин, креатининовият клирънс може да се изчисли с помощта на един от следните методи:

$$Креатининов клирънс (ml/ min/1,73 m2)=\frac{0.55 х височината (см)}{серумен креатинин (mg/dl)}$$

Или

$$Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m2)=\frac{0,52 х височината \left(см\right)- З.6}{серумен креатинин (mg/dl)}$$

**Променена чернодробна функция**

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с променена чернодробна функция.

**Употреба при пациенти в напреднала възраст**

Тъй като пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от намаляване на бъбречната функция, дозата трябва да се определя с повишено внимание и бъбречната функция на пациента трябва да се проследява (вж. точки 4.4 и 4.8). Препоръчва се корекция на дозата, ако бъбречната функция е намалена (вж. точка 4.2 „Възрастни с увредена бъбречна функция” и точка 5.2).

Тъй като пациентите на определена възраст са по-податливи на намаляване на бъбречната функция, дозата трябва да се определя с повишено внимание и бъбречната функция на пациента трябва да се проследява (вж. точки 4.4 и 4.8).

**Начин на приложение:**

Път на приложение:

След подходящо разтваряне, Цефепим Каби може да се прилага чрез директно интравенозио инжектиране за период от 3 до 5 минути или се инжектира в тръбата на инфузионна система, докато пациентът получава съвместим интравенозен разтвор, или чрез интравенозиа инфузия в продължение на 30 минути. За указания относно разтварянето/разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към цефепим, към други цефалоспорини или към някое от помощните вещества.

Пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към други бета-лактамни средства (напр. пеницилини, монобактами и карбапенеми).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради относително ограничения спектър на антибактериално действие на цефепим, той не е подходящ за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът е вече установен и се знае

че е чувствителен, или има сериозно подозрение, че най-вероятният патоген и е подходящ за лечение с цефепим.

Както при всички бета-лактамни антибактериални средства са съобщавани сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност.

Преди започване на лечение с цефепим е необходима задълбочена проверка за определяне дали пациентът е имал предишни реакции на свръхчувствителност към цефепим, бета-лактамни средства или други лекарствени продукти. В 10 % от случаите има кръстосана реактивност между свръхчувствителност към пеницилин и към цефалоспорини.

Цефепим трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма или алергична диатеза. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно по време на първото приложение.

Ако настъпи алергична реакция, лечението трябва незабавно да се прекрати. При сериозни реакции на свръхчувствителност трябва да се прилага терапия с епинефрин (адреналин), хидрокортизон, антихистамини и други спешни мерки. Тези реакции на свръхчувствителност могат да бъдат тежки и понякога с фатален край.

Псевдомембранозен колит е съобщаван като възможно усложнение при прием на всички антибиотици, включително цефепим. Поради тази причина е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развиват диария при употребата на антибиотици. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението или започване на специфична терапия в зависимост от интензивността на оплакванията.

Няма данни за нефротоксични ефекти по време на използването на цефепим. Въпреки това, намаляване на дозата е необходимо в случай на увредена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Цефепим се елиминира през бъбреците; поради това дозата трябва да се намали според степента на бъбречното увреждане. Неврологични усложнения са докладвани, когато при пациенти с бъбречно увреждане дозата не е била намалена (вж. точка 4.8). Като цяло, симптомите на невротоксичност изчезват след прекратяване на терапията с цефепим и/или след хемодиализа; в някои случаи обаче, изходът е бил фатален.

Както и при други широкоспектърни антибактериални средства, продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми (напр. ентерококи, гъбички), което може да наложи прекъсване на лечението или предприемане на подходящи мерки. От съществено значение е редовното оценяване на състоянието на пациента.

**Взаимодействия с диагностични тестове:**

Положителен тест на Coombs, без данни за хемолиза е описан при пациенти, лекувани с цефепим два пъти дневно (12,3 % от пациентите).

Може да се наблюдава слабо взаимодействие с реактиви на медна основа.

Ако е получена фалшиво положителна реакция от тест за глюкозурия, за предпочитане е да се използва глюкозо-оксидазния метод за анализ.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

* Бъбречната функция трябва да се мониторира, ако цефепим се използва в комбинация с потенциално нефротоксични лекарствени продукти, като аминогликозиди и мощни диуретици;
* Цефалоспорините могат да засилят действието на кумариновите антикоагуланти;
* Едновременната употреба с бактериостатични антибиотици може да възпрепятства действието на бета-лактамните антибиотици.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност:

Няма достатъчно данни от употребата на цефепим при бременни жени.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва използването на цефепим по време на бременност.

### Кърмене:

Цефепим се отделя в майчиното мляко в много ниски концентрации. При терапевтични дози на цефепим, не се очакват ефекти върху кърмачето. Цефепим може да се прилага по време на кърмене, но новороденото трябва да се следи отблизо.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите от приложението на цефепим върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са докладвани по време на клинични проучвания със следната честота:

Много чести ( ≥ 1/10)

Чести (≥ 1/100 до < 1/10)

Нечести ( ≥ 1/1 000 до < 1/100)

Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)

Много редки (< 1/10 000)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

|  |
| --- |
| Честота на нежеланите реакции |
| Системо-органнн класове | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
| Инфекции и инфестации |  | вагинит |  |  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | анемия, хипереозинофилия | тромбоцитопения, преходна левкопения или неутропения | агранулоцитоза | Апластична или хемолитична анемия,Кръвоизливи |
| Нарушения на имунната система | реакции на свръхчувствителност (обрив) | алергични реакции (сърбеж, уртикария) | анафилаксия |  |
| Нарушения на нервната система |  | главоболие | парестезия, обърканост, замаяност, гърчове, промяна в апетита | енцефалопатия, гърчове и миоклонус1 |
| Нарушения на очите |  |  | зрителни нарушения |  |
| Нарушения на ухото и лабиринта |  |  | шум в ушите |  |
| Съдови нарушения |  |  | хипотония, вазодилатация |  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | дисплея |  |  |  |
| Стомашно-чревни нарушения | диария | гадене, повръщане, кандидоза на устната кухина, колит, псевдомембранозен колит | коремна болка, запек, язви в устата |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  |  | синдром на Стивънс- Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, оток |  |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан |  |  | артралгия |  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  |  |  | токсична нефропатия, бъбречна недостатъчност1, |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | флебит итромбофлебит2 | треска, възпаление2 |  |  |
| Изследвания | удължено протромбиново време, удължено парциално тромбопластиново време, увеличени трансаминази, повишена алкална фосфатаза, увеличен общ билирубин, понижен кръвен фосфор | временно повишаване науреята и серумния креатинин |  |  |

1) При пациенти с бъбречно увреждане с неадекватна доза цефепим

2) След интравенозна инжекция

## 4.9. Предозиране

Случайно предозиране може да настъпи, ако високи дози се прилагат на пациенти с бъбречна недостатъчност.

Симптомите на предозиране включват енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, гърчове и нервно-мускулна възбудимост.

Процедура при спешни случаи

В случай на тежко предозиране и особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, цефепим може да се отстрани от организма чрез хемодиализа (не с перитонеална диализа).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: четвърто поколение цефалоспорини, АТС код: J01DE01

Цефепим хидрохлорид е бял до бледожълт прах; приготвените разтвори на цефепим могат да варират по цвят от безцветен до кехлибарено жълт.

*Механизъм на действие*

Цефепим е широкоспектърен антибиотик с *in vitro* бактерицидно действие срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии. Цефепим упражнява своето бактерицидно действие чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена.

Цефепим има бърза пенетрация в Грам-отрицателните бактериални клетки. Той притежава висок афинитет към пеницилин-свързващите протеини (РВР), особено към РВРЗ на *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae,* но също и към РВР2. Умереният афинитет към PBP1a и 1b вероятно също допринася за цялостната бактерицидна активност на цефепим.

*Механизъм(и) на резистентност*

Цефепим има слаб афинитет към хромозомно кодираните бета-лактамази и е изключително устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази.

Бактериалната резистентност към цефепим може да се дължи на един или повече от следните механизми:

* намалей афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефепим;
* производството на р-лактамази, които могат да хидролизират ефективно цефепим (например няколко от хромозомно медиираните р-лактамази с разширен спектър);
* неггроницаемост на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефепим до пеницилин- свързващите протеини в Грам-отрицателните организми;
* ефлукс помпи за активни вещества.

*Гранични стойности*

Граничните стойности, установени от EUCAST (Европейски комитет за изследване на антимикробната чувствителност) са както следва:

|  |  |
| --- | --- |
| - Enterobacteriaceae : | S:≤ 1 mg/1, R: > 8 mg/1 |
| - Pseudomonas spp.B: | S: ≤ 8 mg/1, R: > 8 mg/1 |
| - Staphylococcus:- Streptococcus spp.: | Забележка CЗабележка D |
| - S. pneumoniae: | S: ≤ 1 mg/1, R: > *2* mg/1 |
| - Други стрептококи: | S: ≤ 0,5 mg/1, R: > 0,5 mg/1 |
| - H. influenzae и M. catarrhalis: | S: ≤ 0.25 mg/1, R: > 0,25 mg/1 |
| - Несвързани с видоветеЕ: | S: ≤ 4 mg/1, R: > 8 mg/1 |

*АГраничните стойности на цефалоспорин за Enterobacteriaceae ще покажат намалена чувствителност, медиирана от най-клинично значимите бета-лактамази от Enterobacteriaceae. Случайни ESBL-продуциращи щамове ще бъдат докладвани като чувствителни. За целите на контрола върху инфекциите, епидемиологията и надзора, лабораториите могат да пожелаят да използват специфични тестове за скрининг и потвърждаване на ESBL продукция.*

*BГраничната стойност на чувствителността за Pseudomonas aeruginosa е увеличена за да се избегне разделянето на минимална инхибиторна концентраця (МТС)-разпределението за див тип. Граничните стойности се отнасят до високи дози, т.е. 2 g цефепим х 3.*

*сЧувствителността на стафилококи към цефалоспорини е изведена от чувствителността към метицили.*

*DЗа чувствителността на стрептококи групи А, В, С и G може да се заключи от тяхната чувствителност към бензилпеницилин.*

*ЕГраничните стойности, несвързани с видовете са определени главно въз основа на РК /PD данни и са независими от MIC-разпределението за специфичните видове. Те могат да се прилагат само за видове, които не са посочени в таблицата или в бележките към текста.*

Разпространението на придобита резистентност може да варира по географски регион и във времето за избрани видове. Затова е необходима местна информация за статуса на резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, тряба да се търси експертна консултация, когато местната информация за статуса на резистентността е такава че ползата от лекарството, при поне някои видове инфекции е под въпрос.

|  |
| --- |
| Обичайно чувствителни видове |
| *Грам-положителни аероби* |
| *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителен) |
| *Streptococcus agalactiae* |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| Други стрептококи (Група С, F, G стрептококи) |
| *Грам-отрицателни аероби* |
| *Citrobacter spp.* |
| *Citrobacterfreundii* |
| Enterobacter aerogenes |
| Enterobacter cloacae |
| *Escherichia coli* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Klebsiella pneumoniae* |
| *Klebsiella oxytoca* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Morganella morganii* |
| *Proteus mirabilis* |
| *Proteus vulgaris* |
| *Serratia marcescens* |
| Видове, при които придобитата резистентиост може да е проблем |
| *Грам-отрицателни аероби* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| Организми с вродена резистентиост |
| *Грам-положителни аероби* |
| *Enterococcus spp.* |
| *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителен) |
| *Грам-отрицателни аероби* |
| *Stenotrophomonas maltophilia* |
| *Анаероби* |
| *Bacteroides spp.* |
| *Clostridium difficile* |

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на цефепим е линейна при дози в интервала 250 mg -2 g, прилагани интравенозно. Тя не се променя в хода на лечението.

Разпределение: Средните плазмени концентрации на цефепим наблюдавани при възрастни мъже след еднократна интравенозна инфузия на 500 mg, 1 g и 2 g в продължение на 30 минути.

Средни плазмени концентрации *на* цефепим (mcg/ml)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доза на цефепим | 0,5 час | 1 час | 2 часа | 4 часа | 8 часа | Доза на цефепим |
| 1 g интравенозно | 78,7 | 44,5 | 24,3 | 10,5 | 0,6 | 1 g интравенозно |
| 2 g интравенозно | 163,1 | 85,8 | 44,8 | 19,2 | 1,1 | 2 g интравенозно |

В сравнение с честите микроби, достатъчна терапевтична концентрация е намерена в следните тъкани и биологични течности: урина, жлъчка, ингерстициална течност, перитонеалната течност, бронхиална лигавица, апендикс и жлъчен мехур. Тези концентрации са описани в таблицата по- долу.

Средни концентрации на цефепим в тъканите (mcg/g) и биологичните течности (mcg/ml)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тъкани или течности | Доза/ път на приложение | Проба: среден интервал от време (ч) | Средна концентрация тъкан (mcg/g) биологична течност (mcg/ml) | Средна плазмена концентрация (mcg/ml) |
| Урина | 500 mg интравенозно | 0-4\* | 292 | 4,9 \*\* |
| 1 g интравенозно | 04\* | 926 | 10,5 \*\* |
| 2 g интравенозно | 0-4\* | 3120 | 20,1 \*\* |
| Жлъчка | 2 g интравенозно | 9,4 | 17,8 | 9,2 |
| Перитонеална течност | 2 g интравенозно | 4,4 | 18,3 | 24,8 |
| Ингерстициална течност | 2 g интравенозно | 1,5 | 81,4 | 72,5 |
| Бронхиална лигавица | 2 g интравенозно | 4,8 | 24,1 | 40,4 |
| Апендикс | 2 g интравенозно | 5,7 | 5,2 | 17,8 |
| Жлъчен мехур | 2 g интравенозно | 8,9 | 11,9 | 8,5 |
| Цереброспинална течност | 50 mg/kg/ интравенозно | 4,0 | 4,2 | 16,7 |
| Храчка | 2 g интравенозно | 4,0 | 7,4 | — |
| Простата | 2 g интравенозно | 1,0 | 31,5 |  |

\* Проба от урина, взета в интервал от 0-4 часа след приложението

\*\* Плазмена проба, взета 4 часа след инжектиране.

Средни плазмени концентрации (PL), концентрации в цереброспиналната течност (CSF) и

CSF/PL съотношение на цефепим \*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Проба след време (в часове) | Брой на пациенти | Плазмена концентрация (mcg/ml) | Концентрация в цереброспиналната течност (mcg/ml) | CSF/PL съотношение |
| 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) |

\* Пациенти на възраст от 3,1 месеца до 12 години (средно 2,6 години)

Пациенти със съмнение за инфекция на централната нервна система са лекувани с 50 mg/kg цефепим, приложен чрез интравенозна инфузия за 5 до 20 минути на всеки 8 часа. При някои от пациентите, проби от плазмата и цереброспиналната течност са взети след около 1/2, 1, 2, 4 и 8 часа след прекратяване на инфузията на втория и третия ден от лечението.

Тъканното разпределение на цефепим не се променя при дозов интервал от 250 mg -2 g. Средният обем разпределение в равновесно състояние е 18 1. Свързването на цефепим със серумните протеини е < 16,4 % и е независимо от серумната концентрация на цефепим.

Метаболизъм: Цефепим се метаболизира до N-метилпиролидин, който бързо се превръща в N- оксид. Възстановяването в урината на непроменения цефепим съответства на приблизително 85 % от приложената доза; по-малко от 1 % се отделя под формата на N-метилпиролидин, 6,8 % като N- оксид и 2,5 % като епимер на цефепим.

Елиминиране: Средният елиминационен полуживот на цефепим е около 2 часа и не варира в зависимост от приложената доза (250 mg до 2 g). Не е наблюдавано натрупване при здрави индивиди, получаващи дози до 2 g ингравенозно на всеки 8 часа в продължение на 9 дни.

Тоталният телесен клирънс е средно около 120 ml/min.

Средният бъбречен клирънс е 110 ml/min; елиминирането се осъществява почти изключително чрез бъбречни механизми, главно чрез гломерулна филтрация.

**Пациенти в напреднала възраст:**

От повече от 6 400 възрастни, лекувани с цефепим в клинични проучвания, 35 % са на възраст 65 години и повече, докато 16 % са на възраст 75 години и повече. По време на клиничните проучвания, в които възрастни пациенти са получавали обичайната препоръчвана за възрастни доза, клиничната ефективност и безопасната употреба са сравними с тези, наблюдавани при по- млади пациенти, с изключение на такива страдащи от бъбречно увреждане. Здрави доброволци на възраст 65 години и повече, които са получили интравенозно единична доза от 1 g цефепим са имали по-високи стойности на AUC и по-ниски стойности на бъбречния клирънс в сравнение с по- млади здрави доброволци. Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

**Увредена чернодробна функция:**

Фармакокинетиката на цефепим не е променена при пациенти с увредена чернодробна функция, които получават единична доза от 1 g. Ето защо не е необходимо да се променя дозата на цефепим, освен ако пациентът не страда едновременно и от бъбречна недостатъчност.

Фармакокинетиката на цефепим не се променя до клинично значима степен при пациенти с муковисцидоза.

**Увредена бъбречна функция:**

Проучванията при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност показват значително удължаване на елиминационния полуживот. Съществува линейна зависимост между тоталния телесен клирънс и креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане. Средният елиминационен полуживот при пациенти на хемодиализа е 13 часа (за хемодиализа) и 19 часа при непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа.

**Педиатрия:**

Фармакокинетичните параметри на цефепим по отношение на единични и многократни дози са изследвани при пациенти на възраст между 2 месеца и 16 години, които са получавали дози от 50 mg/kg, прилагани чрез интравенозна инфузия; многократни дози са прилагани на всеки 8 или 12 часа за период от най-малко 48 часа.

Средните плазмени концентрации на цефепим след първата доза са подобни на тези при равновесно състояние, като леко натрупване е наблюдавано с прилагането на допълнителни дози.

Стойностите на другите фармакокинетични параметри при бебета и деца, определени както след първата доза, така и в равновесно състояние не се различават, независимо от схемата на дозиране (на всеки 12 часа или на 8 часа). Не са установени разлики във фармакокинетичните стойности, нито между пациенти от различни възрасти, нито между мъже и жени.

След прилагането на единична доза ингравенозно, тоталният телесен клирънс е средно 3,3 ml/min/kg, а обемът на разпределение е 0,3 1/kg. Средният елиминационен полуживот е 1,7 часа. Делът на цефепим, отделен непроменен в урината е 60,4 % от приложената доза, като бъбречният клирънс е основният път за елиминиране, със средна стойност 2,0 ml/min/kg.

Концентрациите на цефепим в цереброспиналната течност в сравнение с тези в плазмата са показани в таблицата по-горе „Средни плазмени концентрации (PL), концентрации в цереброспиналната течност (CSF) и CSF/PL съотношение на цефепим”.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност. Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД

ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37,

1113 София, България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120366

20120367

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 юли 2012 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2012