

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефепим Тенамид 500 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Цефепим Тенамид 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Цефепим Тенамид 2 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Cefepime Tenamyd 500 mg powder for solution for injection/infusion
Cefepime Tenamyd 1 g powder for solution for injection/infusion
Cefepime Tenamyd 2 g powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg цефепим (*cefepime*) като цефепим дихидрохлорид монохидрат (*cefepime dihydrochloride monohydrate*)
Всеки флакон съдържа 1 g цефепим (*cefepime*) като цефепим дихидрохлорид монохидрат (*cefepime dihydrochloride monohydrate*).
Всеки флакон съдържа 2 g цефепим (*cefepime*) като цефепим дихидрохлорид монохидрат (*cefepime dihydrochloride monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Бял до бледожълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цефепим Тенамид е показан при лечението на изброените по-долу тежки инфекции, причинени от цефепим-чувствителни патогени (вж. точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца над 12 годишна възраст и с телесно тегло ≥ 40 kg

- Пневмония
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Перитонит, свързан с диализа при пациенти на ПАПД (продължителна амбулаторна перитонеална диализа)

При възрастни

- Остри инфекции на жлъчните пътища

При деца на възраст от 2 месеца до 12 години и с тегло ≤ 40 kg

- Пневмония
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
- Бактериален менингит (вж. точка 4.4)

Лечение на пациенти с бактериемия, която е свързана с или има съмнение, че е свързана с някоя от инфекциите, изброени по-горе.

Цефепим Тенамид може да се използва при емпиричното лечение на възрастни и деца на възраст от 2 месеца до 12 години, с фебрилна неутропения, която се предпоставя.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190147/48/49
Разрешение №	65798-800/18-06-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



че се дължи на бактериална инфекция. При пациенти с висок риск от тежки инфекции (например пациенти, на които наскоро е била извършена трансплантация на костен мозък, пациенти с хипотония по време на първоначалния преглед или поставянето на диагнозата, пациенти със съпътстващо злокачествено хематологично заболяване или тежка, продължителна неутропения), антимикробната монотерапия може да е неподходяща. Няма достатъчно данни в подкрепа на ефикасността на монотерапията с цефепим при такива пациенти. Като се вземе под внимание индивидуалният рисков профил на пациента, комбинираната терапия с аминогликозиден или гликопептиден антибиотик може да е препоръчителна. Цефепим Тенамид трябва да се прилага едновременно с други антибактериални средства, когато предполагаемият диапазон от бактериални причинители не попада в неговия спектър на действие.

Трябва да се обърне внимание на официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

След разтваряне, Цефепим Тенамид може да се прилага като бавна интравенозна инжекция за период от 3 до 5 минути или като кратка инфузия за около 30 минути, или дълбока интрамускулна инжекция в голям мускул.

Еднократна доза цефепим от 2 g не трябва да се прилага интрамускулно.

Дозировката и начина на приложение се ръководят от характера и тежестта на инфекцията, чувствителността на патогените, бъбречната функция и цялостното състояние на пациента.

Дозировка при пациенти с нормална бъбречна функция

Възрастни и юноши с телесно тегло над 40 kg (приблизително над 12 години)

Единични дози и интервал между отделните приложения	
Тежки инфекции: - Бактериемия - Пневмония - Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит) - Остри инфекции на жлъчните пътища	Много тежки инфекции: - Усложнени интраабдоминални инфекции - Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
2,0 g на всеки 12 часа	2,0 g на всеки 8 часа

Кърмачета и деца (на възраст от 1 месец до 12 години и/или с телесно тегло ≤ 40 kg, с нормална бъбречна функция)

Единични дози (mg/kg телесно тегло), интервал между отделните приложения и продължителност на лечението		
	Тежки инфекции: - Пневмония - Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)	Много тежки инфекции: - Бактериемия - Бактериален менингит - Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
Деца на възраст от 2 месеца, с телесно тегло ≤ 40 kg:	50 mg/kg на всеки 12 часа По-тежки инфекции: 50 mg/kg на всеки 8 часа в продължение на 10 дни	50 mg/kg на всеки 8 часа в продължение на 7-10 дни



Кърмачета от 1 до по-малко от 2 месеца:	30 mg/kg на всеки 12 часа По-тежки инфекции: 30 mg/kg на всеки 8 часа в продължение на 10 дни	30 mg/kg на всеки 8 часа, в продължение на 7-10 дни
---	---	---

Опитът при децата на възраст до 2 месеца е ограничен. Препоръчителна дневна дозировка от 30 mg/kg на всеки 12 или 8 часа, са получени от фармакокинетичните данни за деца на възраст над 2 месеца и се считат за подходящи за деца от 1 до по-малко от 2 месеца.

При деца с телесно тегло > 40 kg се прилагат препоръките за дозиране на възрастни. При пациенти на възраст над 12 години с телесно тегло < 40 kg, се прилагат препоръките за дозиране на по-млади пациенти с телесно тегло < 40 kg. Максималната препоръчителна дневна доза от 2 g на всеки 8 часа не трябва да се надвишава. Опитът с интрамускулно приложение при деца е ограничен. Данните от абсорбцията на цефепим при интрамускулно приложение при деца са ограничени.

Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция, поддържащата доза на Цефепим Тенамид трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавния темп на бъбречно елиминиране.

Възрастни и юноши (> 12 години и телесно тегло над 40 kg)

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва начална доза от 2,0 g цефепим.

Следната таблица посочва последващите поддържащи дози

Креатининов клирънс [ml/min]	Препоръчителна поддържаща доза: Единични дози и интервал на приложение	
	Тежки инфекции: • Бактериемия • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит) • Остри инфекции на жлъчните пътища	Много тежки инфекции: • Усложнени интраабдоминални инфекции • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
> 50 (обичайна доза, не се изисква коригиране)	2 g на всеки 12 часа	2 g на всеки 8 часа
30-50	2 g на всеки 24 часа	2 g на всеки 12 часа
11-29	1 g на всеки 24 часа	2 g на всеки 24 часа
≤ 10	0,5 g на всеки 24 часа	1 g на всеки 24 часа

Пациенти на диализа

При пациентите, подложени на хемодиализа, приблизително 68% от общото количество цефепим в организма в началото на диализата ще бъде елиминирано по време на 3-часовата диализа. Фармакокинетичното моделиране показва, че при тези пациенти е необходимо намаляване на дозата. Препоръчва се следната дозировка:

Насищаща доза от 1 g през първия ден на лечението с Цефепим Тенамид, последвано от 500 mg на ден след това, с изключение на случаите на фебрилна неутропения, като при това показание препоръчителната доза е 1 g на ден.

В дните на диализа, Цефепим Тенамид трябва да се прилага след края на курсовата диализа. Ако е възможно, Цефепим Тенамид трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.



При пациенти, подложени на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (ПАПД) се препоръчва следната дозировка:

- 1 g цефепим на всеки 48 часа в случай на тежки инфекции (бактериемия, пневмония, усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), остри инфекции на жлъчните пътища)
- 2 g цефепим на всеки 48 часа в случай на много тежки инфекции (коремни инфекции, перитонит, емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения).

Кърмачета от 1 месец и деца до 12 години с телесно тегло ≤ 40 kg

Дозата от 50 mg/kg при пациенти между 2 месеца и 12 години и дозата (вж. точка 5.2) от 30 mg/kg при бебета на възраст от 1 до 2 месеца, е сравнима с дозата от 2 g при възрастни, включително със същата продължителност на интервалите между отделните приложения, както е показано в таблицата по-долу.

Деца над 2 месеца и деца с телесно тегло до 40 kg (приблизително 12 години)

Единични дози (mg/kg телесно тегло) и интервал между отделните приеми		
Креатининов клирънс [ml/min]	Тежки инфекции: • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)	Много тежки инфекции: • Бактериемия • Бактериален менингит • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
> 50 (обичайна доза, не се изисква коригиране)	50 mg/kg на всеки 12 часа	50 mg/kg на всеки 8 часа
30-50	50 mg/kg на всеки 24 часа	50 mg/kg на всеки 12 часа
11-29	25 mg/kg на всеки 24 часа	50 mg/kg на всеки 24 часа
≤ 10	12,5 mg/kg на всеки 24 часа	25 mg/kg на всеки 24 часа

Кърмачета от 1 до по-малко от 2 месеца

Единични дози (mg/kg телесно тегло) и интервал между отделните приложения		
Креатининов клирънс [ml/min]	Тежки инфекции: • Пневмония • Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)	Много тежки инфекции: • Бактериемия • Бактериален менингит • Емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения
> 50 (обичайна доза, не се изисква коригиране)	30 mg/kg на всеки 12 часа	30 mg/kg на всеки 8 часа
30-50	30 mg/kg на всеки 24 часа	30 mg/kg на всеки 12 часа
11-29	15 mg/kg на всеки 24 часа	30 mg/kg на всеки 24 часа
≤ 10	7,5 mg/kg на всеки 24 часа	15 mg/kg на всеки 24 часа

Нарушена чернодробна функция

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 5.2).



Пациенти в старческа възраст

Тъй като пациентите в старческа възраст са с повишен риск от намалена бъбречна функция, дозата трябва да бъде определена много внимателно, а бъбречната функция на пациента трябва да бъде проследявана. Препоръчва се коригиране на дозата, ако е налице намалена бъбречна функция (виж точка 4.4).

Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението е от 7 до 10 дни. Обичайно, Цефепим Тенамид не трябва да се прилага по-малко от 7 дни и не по-дълго от 14 дни в рамките на един курс на лечение. При емпирично лечение на фебрилна неутропения, обичайната продължителност на лечението е 7 дни или до отзвучаване на неутропенията.

Начин на приложение

След като бъде правилно разтворен, Цефепим Тенамид може да се прилага чрез **директна интравенозна инжекция** за период от 3 до 5 минути, или да се инжектира в системата за интравенозна инфузия, докато на пациента се влива съвместим интравенозен разтвор, или чрез **интравенозна инфузия** в продължение на 30 минути, или **чрез дълбока интрамускулна инжекция** в голям мускул. За несъвместимост и указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точки 6.2 и 6.6.

4.3 Противопоказания

Цефепим Тенамид е противопоказан при пациенти, които са имали предишни реакции на свръхчувствителност към цефепим, към някоя от съставките описани в точка 6.1, към някакъв друг цефалоспорин или други бета-лактамни антибиотици (например пеницилини, монобактами и карбапенеми). Поради съдържанието на L-аргинин, този продукт е противопоказан и при пациенти със свръхчувствителност към L-аргинин и ацидоза. Ето защо се препоръчва повишено внимание при случаи на хиперкалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Реакции на свръхчувствителност

Както при всички бета-лактамни антибактериални средства, се съобщават сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с Цефепим Тенамид трябва да бъде преустановено незабавно и да бъдат предприети необходимите мерки.

Преди започване на лечението, пациентът трябва да бъде внимателно разпитан, за да се определи дали е имал предишни реакции на свръхчувствителност към цефепим, бета-лактами или други лекарствени продукти.

В 10 % от случаите съществува кръстосана реакция на свръхчувствителност към пеницилини и цефалоспорини.

Цефепим Тенамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма или алергична диатеза. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван по време на първото приложение. В случай на алергична реакция, лечението трябва да се преустанови незабавно.

Трябва да се предприемат спешни предпазни мерки.

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) или други състояния, които могат да затруднят бъбречната функция, дозата на Цефепим Тенамид трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавното бъбречно елиминиране. Тъй като при прилагането на обичайните дози при пациенти с бъбречна недостатъчност или други състояния, които могат да компрометират бъбречната функция, могат да възникнат високи и удължени серумни концентрации на антибиотика, поддържащата доза трябва да се намали, когато Цефепим Тенамид



се прилага при такива пациенти. Поддържащата доза трябва да се определя от степента на бъбречното увреждане, тежестта на инфекцията и чувствителността на патогенните микроорганизми (вж. точки 4.2 и 5.1).

По време на постмаркетинговото наблюдение, са съобщени следните сериозни нежелани реакции: обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор, кома), миоклонус, припадъци (включително неконвулсивен епилептичен статус) и/или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Повечето случаи са възникнали при пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози от цефепим, които надвишават препоръчителните.

Като цяло, симптомите на невротоксичност отшумяват след преустановяване приложението на цефепим и/или след хемодиализа, обаче някои от случаите са с летален изход.

Бъбречната функция трябва да бъде внимателно проследявана, ако с цефепим се прилагат лекарства с нефротоксичен потенциал, като аминогликозиди и мощни диуретици.

Специални предпазни мерки при употреба

Диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD), се съобщава при приложението на почти всички антибактериални средства, включително цефепим и може да варира по тежест от лека диария до фатален колит. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които имат диария след употребата на антибиотици. Необходимо е внимателно проследяване на историята на заболяването, тъй като се съобщава, че CDAD може да настъпи два месеца след прилагането на антибактериални средства. Ако има съмнение за, или CDAD бъде потвърдена, може да се наложи текущото приложение на антибиотици, които не са насочени срещу *C. difficile*, да бъде преустановено.

Както и при други антибиотици, използването на цефепим може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми. Ако по време на лечението се развие суперинфекция, трябва да се вземат необходимите мерки.

Приложение при пациенти в старческа възраст

По време на клинични проучвания на повече от 6 400 възрастни пациенти, лекувани с цефепим, 35% са били на възраст 65 години или по-възрастни и 16% са били на възраст 75 години или по-възрастни. При пациенти в старческа възраст в клиничните проучвания, които са получавали обичайната препоръчителна доза за възрастни, клиничната ефикасност и безопасност са сравними с клиничната ефикасност и безопасност при пациенти, които не са в старческа възраст, с изключение на пациентите с бъбречна недостатъчност. Има умерено удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс в сравнение с тези, наблюдавани при по-младите пациенти. Препоръчва се коригиране на дозировката, ако бъбречната функция е нарушена (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Известно е, че цефепим се отделя основно чрез бъбреците и рискът от токсични реакции към това лекарство може да бъде по-голям при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при определянето на дозата, а бъбречната функция трябва да се следи (вж. точки 4.8 Нежелани лекарствени реакции и 5.2 Фармакокинетични свойства). Сериозни нежелани реакции, включително и обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, припадъци (включително неконвулсивен епилептичен статус) и/или остра бъбречна недостатъчност са наблюдавани при пациенти в старческа възраст с бъбречна недостатъчност, които са прилагали обичайната доза цефепим (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).



Антибактериално действие на цефепим

Поради относително ограничения си спектър на антибактериално действие, цефепим не е подходящ за лечение на някои видове инфекции, освен ако не е известно и документирано, че патогена е податлив или има голяма вероятност патогена да се повлиява от лечение с цефепим (вж. точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Едновременно лечение с бактериостатични антибиотици може да повлияе действието на бета-лактамите антибиотици.

Положителен тест на Куумбс без хемолиза се отчита при пациенти, получаващи цефепим два пъти дневно (вж. точка 4.8).

Резултатът от определянето на глюкозата в урината може да е фалшиво положителен, поради това се препоръчва глюкозооксидазният метод.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Репродуктивните проучвания при мишки, плъхове и зайци не показват данни за увреждане на плода, но няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията върху репродуктивната функция при животни не винаги са показателни за реакцията при хората, това лекарство може да се прилага по време на бременност, само ако е строго показано.

Кърмене

Цефепим се екскретира в кърмата в много ниски концентрации. Необходимо е повишено внимание, когато Цефепим Тенамид се прилага при кърмачки, а кърмачето трябва да бъде стриктно наблюдавано.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилността при плъхове. Няма данни за ефекта на цефепим върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектите на лекарствения продукт върху способността за шофиране и работа с машини не са изследвани. Въпреки това, възможните нежелани реакции като нарушаване на съзнанието, замаяност, обърканост или халюцинации, могат да променят способността за шофиране и работа с машини (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в следните категории, в зависимост от системо-органната класификация, терминология и честота по MedDRA: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица: Нежелани лекарствени реакции, съобщени по време на клиничния или постмаркетинговия опит

Системо-органи класове	Честота	Терминология по MedDRA
Инфекции и инфестации	Нечести	Орална кандидоза, вагинална инфекция
	Редки	Кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Положителен тест на Куумбс
	Чести	Удължено протромбиново време, удължено парциално тромбoplastиново време, анемия, еозинофилия
	Нечести	Тромбоцитопения, левкопения, неутропения
	С неизвестна честота	Апластична анемия ^a , хемолитична анемия ^a , агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактична реакция, ангиоедем
	С неизвестна честота	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Фалшиво положителни резултати за наличие на глюкоза в урината
Психични нарушения	С неизвестна честота	Състояние на обърканост, халюцинации
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
	Редки	Конвулсии, парестезия, промяна на вкуса, замаяност
	С неизвестна честота	Кома, ступор, енцефалопатия, нарушения на съзнанието, миоклонус
Съдови нарушения	Чести	Флебит на мястото на инфузията
	Редки	Вазодилатация
	С неизвестна честота	Хеморагия ^a
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
	Нечести	Псевдомембранозен колит, колики, гадене, повръщане



	Редки С неизвестна честота	Болки в корема, запек Стомашно-чревни нарушения
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени нива на аланин аминотрансферазата (ALT), повишени нива на аспартат аминотрансферазата (AST), повишаване на общия билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Нечести С неизвестна честота	Обрив Еритема, уртикария, пруритус Токсична епидермална некролиза ^a , Синдром на Стивънс-Джонсън ^a , Еритема мултиформе ^a
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести С неизвестна честота	Повишаване на уреята в кръвта, повишаване на серумния креатинин Бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия ^a
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Генитален пруритус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Нечести Редки	Реакция на мястото на инфузията, болка на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране Пирексия, възпаление на мястото на инфузията Втрисане
Изследвания	Чести	Повишаване на алкалната фосфатаза

^aНежелани реакции, които са общоприети като свързани с други съединения в класа.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на цефепим при кърмачета и деца е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Най-често съобщаваната нежелана реакция при клиничните проучвания, която се счита, че е свързана с приложението на цефепим, е обрив.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:



Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София

Тел.: +35 928903417

Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на тежко предозиране, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, хемодиализата ще помогне при отстраняване на цефепим от организма; перитонеалната диализа не дава резултат. Случайно предозиране възниква, когато при пациенти с нарушена бъбречна функция са приложени големи дози цефепим (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки на употреба). Симптомите на предозиране включват енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор, кома), миоклонус и гърчове (вж. точка 4.8).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Четвърто поколение цефалоспорины, АТС код: J01DE01

Механизъм на действие

Механизмът на действие на цефепим се основава на инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена (във фазата на растеж), поради инхибиране на пеницилин-свързващите протеини (ПСП) например транспептидази. Това води до бактерицидно действие.

Фармакокинетични/фармакодинамични взаимоотношения

Ефикасността зависи до голяма степен от продължителността на времето, през което нивата на лекарството надвишават минималната инхибиторна концентрация (MIC) на съответния патоген.

Механизъм на резистентност

Цефепим има нисък афинитет към хромозомно-кодирани 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:

- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефепим;
- производството на β -лактамази, които могат ефективно да хидролизират цефепим (например, някои от β -лактамазите с разширен спектър и хромозомно-медираните β -лактамази);
- непроницаемост на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефепим до пеницилин-свързващите протеини в грам-отрицателни микроорганизми;
- ефлуксни помпи за активните вещества.

Има частична или пълна кръстосана резистентност между цефепим и други цефалоспорины и пеницилини.

Тестването на цефепим се извършва с помощта на стандартна серия за разреждане. Следните минимални инхибиторни концентрации са определени за чувствителните и резистентни микроорганизми:

Гранични стойности на EUCAST (Европейски комитет за изпитване на антимикробната чувствителност) (01.01.2014)

Патоген	чувствителни	резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l



<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	забележка ²	забележка ²
<i>Streptococcus groups A, B, C and G</i>	забележка ³	забележка ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
<i>Viridans group streptococci</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l ⁴	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
PK/PD гранични стойности ⁵ на МИК (не са свързани с конкретен вид бактерия)	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

1. Гранични стойности, свързани с терапия с високи дози.
2. Чувствителността на стафилококите към цефалоспорини се извежда от чувствителността към цефокситин с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, които нямат гранични стойности и не трябва да се прилагат за лечение на стафилококови инфекции.
3. Чувствителността на стрептококите от групи А, В, С и G към цефалоспорини, се извежда от чувствителността към бензилпеницилин.
4. Изолати със стойности на минимална инхибиторна концентрация (МИК), надвишаващи граничните стойности на чувствителност, са много редки или все още не са докладвани. Тестовите за идентификация и определяне на антимикробната чувствителност на такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатът се потвърди, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато не бъде представено доказателство по отношение на клиничния отговор към потвърдени изолати със стойности на МИК, надхвърлящи текущите гранични стойности, те трябва да се докладват като резистентни.
5. Граничните стойности са приложими за дневна интравенозна доза от 2 g x 2 и висока доза от най-малко 2 g x 3.

Чувствителност

Разпространението на придобита резистентност може да варира в различните географски зони и с времето за избрани видове, поради което е препоръчително наличието на местна информация за резистентността, преди да се предприеме лечение.

Цефепим по принцип е активен срещу следните микроорганизми в *in vitro* условия (информация към януари 2016).

Обичайно чувствителни видове	
Аеробни Грам-положителни микроорганизми	
<i>Staphylococcus aureus</i> (мецитилин-чувствителни)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (вкл. пеницилин-резистентни щамове) ^o	
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o	
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми	
<i>Acinetobacter pittii</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> ^o	
<i>Proteus vulgaris</i> ^o	
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o	
<i>Serratia marcescens</i>	
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем по време на употреба	
Аеробни Грам-положителни микроорганизми	
<i>Staphylococcus aureus</i> ³	



<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Естествено резистентни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-резистентни)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

⁰ Към датата на публикуване на тази таблица няма налични данни. Първичната литература, стандартните научни трудове и терапевтичните препоръки, приемат чувствителността за даденост.

+ Процентът на резистентност е над 50% в поне един регион.

% Бета-лактамази с разширен спектър (ESBL)–продуциращите щамове са винаги резистентни.

³ В амбулаторни условия, степента на устойчивост е <10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на цефепим са линейни в границите от 250 mg до 2 g интравенозно и 500 mg до 2 g интрамускулно. Те не се различават по отношение на продължителността на лечението.

Абсорбция

След интравенозно приложение на 2 g, продължаващо 30 минути, при здрави доброволци, пиковите плазмени концентрации (C_{max}) са 126 - 193 $\mu\text{g/ml}$, а след интрамускулно приложение на същата доза - 57,5 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Цефепим се разпределя добре в телесните течности и тъкани.

В диапазона от 250 mg до 2 g относителното разпределение в тъканите на цефепим не се различава в зависимост от приложената доза. Средният стационарен обем на разпределение е 18 l. Няма данни за натрупване при здрави индивиди, на които се прилагат дози до 2 g интравенозно на 8-часови интервали в продължение на 9-дневен период.



Свързването на цефепим със серумните протеини е <19% и не зависи от серумните концентрации. Средният елиминационен полуживот е приблизително 2 часа.

Биотрансформация

Цефепим се метаболизира в малка степен. Основният метаболит в урината е N-метилпиролидин оксид, третичен амин, който представлява само около 7% от дозата.

Елиминиране

Средният общ клирънс е 120 ml/min. Средният бъбречен клирънс на цефепим е 110 ml/min, което показва, че цефепим почти изцяло се елиминира чрез бъбречни механизми, главно чрез гломерулна филтрация. Възстановяването в урината на непроменения цефепим е приблизително 85% от дозата, което води до висока концентрация на цефепим в урината. След интравенозно приложение на 500 mg цефепим, след 12 часа цефепим вече не се открива в плазмата, а след 16 часа и в урината.

Пациенти в старческа възраст

Разпределението на цефепим е изследвано при мъже и жени в старческа възраст (> 65 години). Безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст са сравними с тези при възрастни, като същевременно при пациенти в старческа възраст се наблюдават леко удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс. Необходимо е коригиране на дозата, когато има съпътстващо увреждане на бъбречната функция (вж. точка 4.2. Дозировка и начин на приложение „Нарушена бъбречна функция при възрастни“ и 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба за „Пациенти в старческа възраст“).

При прилагане на еднократна доза от 1 g, кинетиката на цефепим е непроменена при пациенти с кистозна фиброза и нарушена чернодробна функция. Следователно не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката по отношение на еднократни и многократни дози цефепим е оценена при пациенти на възраст между 2 месеца и 16 години, на които са прилагани дози от 50 mg/kg чрез интравенозна инфузия; прилагани са многократни дози 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 равновесна концентрация, като слабо натрупване се наблюдава при приложението на допълнителни дози.

Стойностите на другите фармакокинетични параметри при кърмачета и деца, определени както след първата доза, така и при равновесна концентрация, не се различават, независимо от схемата на дозиране (на всеки 12 часа или на всеки 8 часа). Няма разлика във фармакокинетичните стойности нито между пациентите от различните възрастови групи, нито между двата пола.

След прилагане на еднократна доза интравенозно, средният общ телесен клирънс е 3,3 ml/min/kg, а обемът на разпределение е 0,3 l/kg. Общият среден елиминационен полуживот е около 1,7 часа. Процентът цефепим, който се открива непроменен в урината, е 60,4% от приложената доза, като основният път на елиминиране е бъбречният клирънс, със средна стойност от 2,0 ml/min/kg.

Нарушена бъбречна функция

Проучванията при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност са показали значително удължаване на елиминационния полуживот. При пациенти с бъбречно увреждане е налице линейна връзка между индивидуалния общ клирънс и креатининовия клирънс.

Средният елиминационен полуживот при пациенти на диализа е 13 часа (на хемодиализа), както и 19 часа при продължителна амбулаторна перитонеална диализа.



Нарушена чернодробна функция

При прилагане на еднократна доза от 1 g, кинетиката на цефепим остава непроменена при пациенти с кистозна фиброза и чернодробна дисфункция. Поради това не се налага корекция на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въпреки, че няма проведени дългосрочни изследвания върху животни за оценка на канцерогенния потенциал, *in vivo* и *in vitro* тестовете показват, че цефепим не е генотоксичен. Проучванията при животни показват, че дневни дози до 10 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора нямат никакви преки или непреки вредни ефекти върху репродукцията, ембрионалното/феталното развитие, продължителността на бременността или пери-/постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргинин

6.2 Несъвместимости

Разтворите на Цефепим Тенамид не трябва да се смесват със следните антибиотици: метронидазол, ванкомицин, гентамицин, томбрамицин сулфат и нетилмицин сулфат, тъй като могат да възникнат физични или химични несъвместимости. Ако е показана комбинирана терапия, такива средства трябва да се прилагат поотделно. Ако разтворът или опаковката позволява, всички парентерални продукти трябва да се проверяват визуално за частици преди приложение.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон:

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон:

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Разтворен продукт:

За интравенозно инжектиране, интрамускулно инжектиране или приложение като инфузия (добавена към съвместима инфузионна течност)

Химичната и физична стабилност при употреба на приготвения разтвор е доказана за не повече от 1 час при температура под 25°C или 12 часа при температура 2°C - 8°C. От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно, освен ако методът на отваряне и разтваряне изключва възможността от микробно замърсяване.



Други срокове на съхранение и условия при употреба са отговорност на потребителя.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бял до бледожълт прах.

Прах за инжекционен разтвор от 500 mg, 1 g и 2 g

За 500 mg, 1 g:

15 ml безцветни стъклени флакони Тип II, затворени със сива силиконизирана бромобутилова гумена запушалка, Al-обкатка и отчупваща се капачка.

Картонена кутия съдържаща 1 флакон x 15 ml.

Картонени кутии съдържащи 10 флакона x 15 ml.

За 2 g

20 ml безцветни стъклени флакони Тип II, затворени със сива силиконизирана бромобутилова гумена запушалка, Al-обкатка и отчупваща се капачка.

Картонена кутия съдържаща 1 флакон x 20 ml.

Картонени кутии съдържащи 10 флакона x 20 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този продукт е само за еднократна употреба.

Интравенозно приложение:

Приготвяне на разтвора за интравенозно инжектиране

За директно интравенозно инжектиране, съдържанието на флакона се разтваря в 5 или 10 ml вода за инжекции, 5% разтвор на глюкоза за инжекции, или 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции, както е посочено в таблицата по-долу.

Съдържание на активното вещество	Прибавен разтворител (ml)	Получен обем (ml)	Концентрация (прибл., в mg/ml)
0,5 g i.v.	5,0	5,7	90
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Пригответият разтвор се инжектира бавно в продължение на 3 до 5 минути директно във вената или директно в канюлата на системата за инфузия, докато на пациента се прави вливане със съвместим интравенозен разтвор.

Приготвяне на разтвора за интравенозна инфузия

За интравенозни инфузии прахът се разтваря, както е описано за директно интравенозно инжектиране. Подходящо количество от пригответия разтвор се прибавя към контейнер със съвместим разтвор за интравенозна инфузия.

Пригответият разтвор трябва да се прилага за период около 30 минути.

Интрамускулно приложение:

Цефепим Тенамид е съвместим със следните разтвори: вода за инжекции, 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции, 5% разтвор на глюкоза за инжекции, вода за инжекции с парабени или бензилов алкохол. Въпреки, че Цефепим Тенамид може да бъде приготвен с



0,5% или 1% разтвор на лидокаин, това обикновено не е необходимо, тъй като интрамускулното приложение не причинява болка или причинява само лека болка.

За интрамускулно инжектиране:

За интрамускулно инжектиране, съдържанието на флакона се разтваря в 1,5 ml или 3,0 ml разтвор, както е отбелязано в таблицата по-долу:

Съдържание на активното вещество	Прибавен разтворител (ml)	Получен обем (ml)	Концентрация (прибл., в mg/ml)
0,5 g i.m.	1,5	2,2	230
1 g i.m.	3,0	4,4	230

Вижте точка 6.2 за несъвместимости.

Огледайте флакона преди употреба. Той трябва да се използва, само ако разтворът няма частици.

Използвайте само бистри разтвори.

Подобно на други цефалоспорини, разтворът на цефепим може да се оцвети в жълт/кехлибарено-жълт цвят в зависимост от условията на съхранение. Това обаче не влияе отрицателно върху ефекта на продукта.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тенамид Юръп ЕООД.
ул. „Чарлз Дарвин“ №3,
1113 гр. София,
България
Тел.: +359 2 963 1328

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

Cefepime Tenamyd 500 mg: 20190147

Cefepime Tenamyd 1g: 20190148

Cefepime Tenamyd 2g: 20190149

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

Дата на първо разрешаване: 19.06.2019

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2024

