

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ПИМЕФ 1 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија
ПИМЕФ 2 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи цефепим хидрохлорид еквивалентен на 1 g цефепим и 725 mg аргинин.
Една вијала содржи цефепим хидрохлорид еквивалентен на 2 g цефепим и 1,45 g аргинин.

За целосната листа на ексципиенти, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Прашок за раствор за инјектирање или инфузија.
Бел до бледојолт прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

Пимеф кај возрасните е индициран при терапија на следните инфекции предизвикани од осетливи соеви микроорганизми на сефепим:

- Инфекции на долните респираторни патишта (вклучувајќи акутна егзацербација на хроничен бронхитис и пневмонија,
- инфекции на уринарниот тракт (неkomplицирани и комплицирани, вклучувајќи пиелонефритис),
- инфекции на кожата и нејзините структури,
- интраабдоминални инфекции (вклучувајќи перитонитис и инфекции на билијарниот тракт),
- гинеколошки инфекции,
- лекување пациенти со бактериемија која се јавува заедно со, или постои сомневање дека е поврзана со, која било од горенаведените инфекции,
- емпириска терапија на фебрилни состојби кај пациенти со неутропенија: Цефепим како монотерапија е индициран при емпириска терапија на пациенти со фебрилна неутропенија. Кај пациенти со висок ризик од тешка инфекција (вклучувајќи и пациенти со историја на скорешна трансплантација на коскена срцевина, со постојна хипотензија, со хематолошки малигнитет или со тешка или пролонгирана неутропенија) антимикуробната монотерапија може да не е соодветна. Не постојат доволно податоци за ефикасноста на монотерапијата со цефепим кај овие пациенти.
- превенција кај интраабдоминални хируршки интервенции

Деца

Пимеф кај децата е индициран при терапија на следните инфекции предизвикани од осетливи соеви микроорганизми на сефепим:

- пневмонија,
- инфекции на уринарниот тракт (неkomplицирани и комплицирани, вклучувајќи пиелонефритис),
- инфекции на кожата и нејзините структури,
- лекување пациенти со бактериемија која се јавува заедно со, или постои сомневање дека е поврзана со, која било од горенаведените инфекции,



Handwritten signatures in blue ink.

- емпириска терапија на фебрилна неутропенија. Цефепим како монотерапија е индициран при емпириска терапија на пациенти со фебрилна неутропенија. Кај пациенти со висок ризик од тешка инфекција (вклучувајќи и пациенти со историја на скорешна трансплантација на коскена срцевина, со постојна хипотензија, со хематолошки малигнитет или со тешка или пролонгирана неутропенија) антиминобната монотерапија може да не е соодветна. Не постојат доволно податоци за ефикасноста на монотерапијата со цефепим кај овие пациенти.
- бактериски менингитис.

Со цел да се потврдат можните причинители, култура и антибиограм треба да се направи секогаш кога е тоа можно.

Емпириската терапија со Пимеф може да започне пред добивање на резултатите од овие испитувања; сепак кога резултатите ќе се добијат, лекувањето со антибиотици треба да се приспособи.

Заради неговото широко бактериско дејство на Грам-позитивни и Грам-негативни микроорганизми, Пимеф може да се употреби како монотерапија и пред идентификација на причинителот. Кај пациентите со висок ризик за комбинирани аеробно-анаеробни инфекции, посебно ако е присутна бактерија која не е осетлива на цефепим, се препорачува истовремена иницијална терапија со анти-анаеробни лекови и пред да се познати можните причинители. Кога резултатите станат достапни, комбинираната терапија со Пимеф и другите антибиотици можеби нема да биде потребна, во зависност од профилот на осетливост.

4.2 Дозирање и начин на примена

Пимеф може да се примени интравенски или интрамускуно.

Дозирањето и начинот на примена варираат зависно од осетливоста на причинителот, тежината на инфекцијата, бубрежната функција и општата состојба на пациентот.

Возрасни и деца кои имаат повеќе од 40 kg

Упатството за дозирање за возрасни и деца чија телесна тежина е поголема од 40 kg а со уредна бубрежна функција се наоѓаат во Табела 1.

Табела 1. Препорачана шема за дозирање кај возрасни и деца чија телесна тежина е поголема од 40 kg, со нормална бубрежна функција*

Тежина на инфекцијата	Доза и начин на примена	Честота на примена
Инфекции на уринарниот тракт (благ до умерен интензитет)	0,5 g до 1 g и. в. или и. м.	на секои 12 часа
други инфекции освен инфекции на уринарниот тракт (благ до умерен интензитет)	1 g и. в. или и. м.	на секои 12 часа
тешки инфекции	2 g и. в.	на секои 12 часа
многу тешки или по живот опасни инфекции	2 g и. в.	на секои 8 часа

*Вообичаено траењето на лекувањето е 7 до 10 дена; тешките инфекции можеби ќе бараат подолго лекување. Емпириско лекување на фебрилна епизода кај пациентите со неутропенија обично трае 7 дена или додека неутропенија не се повлече.



Превенција при хируршки интервенции

Препорачани се следните дози за превенција на инфекции кај интраабдоминалните хируршки интервенции:

- еднократна и. в. доза од 2 g Пимеф (во форма на 30-минутна инфузија; видете го делот 6.6), 60 минути пред почеток на хируршката интервенција. Веднаш по примена на Пимеф инфузија потребно е да се даде еднократна и. в. доза од 500 mg метронидазол. Заради инкомпатибилности, цефепим и метронидазол не смеат да се мешаат во ист шприц (видете го делот 6.6); се препорачува испирање на интравенозната линија со компатибилни течности пред иницирање на метронидазол,
- ако хируршката интервенција трае подолго од 12 часа, втора доза Пимеф и метронидазол треба да се даде 12 часа по почетната превентивна доза.

Деца на возраст од 1 месец и повеќе, со уредна бубрежна функција

Вообичаено препорачано дозирање:

Пневмонија, инфекции на уринарниот тракт, инфекции на кожата и нејзините структури

Пациентите на возраст од два месеци и повеќе, со телесна тежина ≤ 40 kg: 50 mg/kg на секои 12 часа во текот на 10 дена. За потешки инфекции може да се користи распоред на дозирање на секои 8 часа.

Бактериемија, бактериски менингитис и емпириско лекување фебрилна неутропенија

Пациентите на возраст од два месеци и повеќе, со телесна тежина ≤ 40 kg: 50 mg/kg на секои 8 часа во текот на 7 до 10 дена.

Кај децата на возраст до два месеци искуството за примена на цефепим е ограничено.

Фармакокинетските податоци добиени за деца постари од два месеци предлагаат можна примена на доза од 30 mg/kg на секои 12 часа или 8 часа кај деца на возраст од 1 до 2 месеци. Дозата од 50 mg/kg за децата кои имаат повеќе од 2 месеци и дозата од 30 mg/kg за децата на возраст од 1 до 2 месеци може да се спореди со доза од 2 g кај возрасниот. Употербата на Пимеф кај овие пациенти потребно е внимателно да се следи.

За децата со телесна тежина поголема од 40 kg се препорачува дозирање како кај возрасните (видете во Табела 1). Дозирањето кај децата не смее да ја надмине максимално препорачаната доза кај возрасните (2 g на секои 8 часа). Нема многу податоци за интрамускулната примена на цефепим кај децата.

Нарушување на бубрежната функција

Кај пациентите со нарушена бубрежна функција, дозата цефепим треба да се приспособи за да се компензира забавеното отстранување на лекот преку бубрезите. Препорачаната доза кај благо до умерено намалената бубрежна функција е еднаква со онаа кај пациентите со уредна бубрежна функција. Препорачаните дози за одржување кај возрасни со нарушена бубрежна функција се наведени во Табела 2:



Табела 2 – Препорачани дози на одржување кај возрасни со нарушена бубрежна функција*

Креатинин клиренс		Препорачани дози на одржување			
ml/min	ml/s				
> 50	> 0,83	Вообичаена доза, нема потреба за приспособување на дозата			
		2 g/8h	2 g/12h	1 g/12h	500 mg/12h
30 до 50	0,5 до 0,83	2 g/12h	2 g/24h	1 g/24h	500 mg/24h
11 до 29	0,18 до 0,48	2 g/24h	1 g/24h	500 mg/24h	500 mg/24h
≤10	≤ 0,17	1 g/24h	500 mg/24h	250 mg/24h	250 mg/24h
Хемодијализа*		500 mg/24h			
			500 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/24h

* Фармакокинетичките податоци покажуваат дека намалувањето на дозата кај овие пациенти е неопходно. На пациентите на хемодијализа потребно е првиот ден од лекувањето да им се даде почетна доза цефепим 1 g, а после тоа 500 mg дневно за сите инфекции освен фебрилна неутропенија кај која се дава 1 g дневно. На денот на хемодијализата, цефепим се дава после хемодијализата. Доколку е можно, цефепим треба да се дава во исто време секој ден.

Кога е достапна само вредноста на креатинин во серумот (SCr), за проценка на креатинин клиренсот (CrCl) може да се употреби Cockcroftova & Gault-овата равенка. SCr вредностите треба да ја претставуваат функцијата на бубрезите во состојба на равнотежа:

$$\text{Мажи: CrCl (ml/min)} = \frac{\text{тежина (kg)} \cdot (140 - \text{години})}{72 \cdot \text{SCr (mg/dl)}}$$

$$\text{Жени: } 0,85 \cdot \text{вредност пресметана како за мажите (горе)}$$

Пациенти на хемодијализа

Кај пациентите на хемодијализа околу 68% од вкупната количина цефепим присутен во организмот на почетокот на дијализата ќе се отстрани во тек на 3 часа дијализа. Кај пациентите на континуирана амбулантна перитонеална дијализа цефепим може да се применува во нормални препорачани дози, те. 500 mg, 1 g или 2 g зависно од тежината на инфекцијата, во интервали од секои 48 часа.

Нарушување на бубрежната функција кај децата

Бидејќи главниот пат на елиминација на цефепим од организмот е преку урината, потребно е дозата Пимеф кај децата со нарушена функција на бубрезите да се приспособи. Како што е препорачано во Табела 2, потребно е да се зголеми интервалот меѓу дозите и/или да се намали дозата. Кога е достапна само вредноста на креатинин во серумот, за проценка на креатинин клиренсот се користи една од наведените методи:

$$\text{креатинин клиренс (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \cdot \text{висина (сантиметри)}}{\text{Креатинин во серумот (mg/dl)}}$$



или

$$\text{креатинин клиренс (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \cdot \text{висина (сантиметри)}}{\text{Креатинин во серумот (mg/dl)}} - 3,6$$

Нарушување на црнодробната функција

Кај пациентите со нарушување на црнодробната функција присособување на дозите не е потребно.

4.3 Контраиндикации

Цефепим е контраиндициран кај пациенти кои претходно имале хиперсензитивна реакција на цефепим или на аргинин, на кој било друг цефалоспорински антибиотик, или на кој било друг бета-лактамски антибиотик (на пр. пеницилини, монобактами и карбапенеми).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Реакција на преосетливост

Како и кај сите бета-лактамски антибиотици, пријавени се сериозни и понекогаш фатални реакции на преосетливост. Пред терапија со Пимеф, потребно е внимателно да се испита дали пациентот доживеал претходно хиперсензитивна реакција на цефепим, бета-лактамски антибиотици или на кои било други лекови.

Цефепим треба внимателно да се применува кај пациентите со астма или со алергиска дијатеза. Пациентот треба внимателно да се следи во текот на првата примена на лекот. Ако дојде до појава на алергиска реакција, лекот треба веднаш да се прекине. При појава на сериозна реакција на преосетливост, можна е потреба од терапија со епинефрин и друга супортивна терапија.

Антибактериска активност на цефепимот

Заради релативно ограничениот спектар на антибактериска активност, цефепимот не е погоден за лекување на некои видови инфекции, освен ако причинителот на инфекцијата е веќе докажан и ако се знае дека е осетлив или постои многу големо сомнение дека причинителот(те) е најверојатно погоден за третман со цефепим (видете го делот 5.1).

Оштетување на бубрезите

Кај пациенти со нарушена ренална функција (креатинин клиренс ≤ 50 ml/min) или со некоја друга болест која може да ја компромитира реналната функција, дозата на цефепим треба да се приспособи според побавниот период на ренална елиминација. Бидејќи високата и пролонгирана антибиотска концентрација во серумот може да се јави и од вообичаените дози кај пациенти со ренална инсуфициенција или при други состојби кои можат да ја компромитираат реналната функција, дозата на одржување треба да се редуцира кога цефепим се аплицира кај вакви пациенти. Понатамошното дозирање треба да се одреди според степенот на реналното нарушување, сериозноста на инфекцијата и осетливоста на предизвикувачот (видете го делот 4.2.)

Во текот на постмаркетиншкиот фармаконадзор, забележани се следните сериозни несакани настани: реверзибилна енцефалопатија (нарушување на свесноста вклучувајќи конфузија, халуцинации, ступор и кома), миоклонус и конвулзивни напади (вклучувајќи неконвулзивен статус епилептикус) и/или инсуфициенција на бубрезите (видете го делот 4.8).

Повеќето пријавени случаи се јавиле кај пациенти со бубрежна инсуфициенција кои примале повисоки дози цефепим од препорачаните.

Во повеќето случаи симптомите на невротоксичност биле реверзибилни и поминувале по прекин на терапијата со цефепим и/или по хемодијализата, меѓутоа, некои случаи имале и смртен исход.

Дијареја поврзана со Clostridium difficile

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile* е забележана со речиси сите антибактериски лекови, вклучувајќи го и цефепимот, и може да се класифицира по сериозноста, од блага дијареја до фатален колитис. Дијареја поврзана со *Clostridium difficile* мора секогаш да се има во вид кај сите пациенти



кај кои се јавила дијареја, а примаат антибиотик. Потребна е и медицинска историја бидејќи појавата на дијареја поврзана со *Clostridium difficile* е можна и по два месеца од примањето на антибактерискиот лек.

Доколу појавата на дијареја поврзана со *Clostridium difficile* е суспектна или потврдена, терапијата мора да биде прекината.

Како и другите антибиотици, пролонгираната употреба може да резултира со развој на резистентни микроорганизми. Повторна евалуација на состојбата на пациентот е неопходна. Во случај да се јави суперинфекција во тек на терапијата, потребно е да се преземат соодветни мерки.

Интеракција со серолошките тестови

Позитивен Кумбсов тест, без докази за хемолиза, опишан е кај пациентите лекувани со цефепим два пати дневно.

Цефалоспоринските антибиотици може да доведат со лажна позитивна реакција за гликоза во урината кога се употребуваат тестовите со редукција на бакарот (Бенедиктов и Фелингов раствор или Клинитест таблети), но не и кога се употребуваат ензимски тестови (глукоза оксидаза) за гликозурија. Заради тоа, се препорачува примена на гликозни тестови кои се базираат на ензимската оксидација на гликозата.

Употреба кај геријатриски пациенти

Повеќе од 6.400 возрасни пациенти лекувани со цефепим биле вклучени во клинички испитувања, 35% постари од 65 години и 16% постари од 75 години. Клиничката ефикасност и безбедност при употреба кај постарите пациенти е еднаква како кај возрасните и помладата популација, освен кај пациентите со нарушена бубрежна функција. Кај постарите пациенти времето на елиминација било умерено продолжено. Потребно је приспособување на дозата ако е намалена бубрежната функција (видете го делот 4.2).

Сериозни несакани дејства се јавуваат кај геријатриски пациенти со ренална инсуфициенција на кои им се давани неприспособени дози на цефепим, вклучувајќи и животозагрозувачки или фатални појави како што се реверзибилна енцефалопатија (нарушување на свеста, вклучувајќи конфузија, халуцинации, ступор и кома), миоклонус или конвулзивни напади (вклучувајќи неконвулзивен статус епилептикус) и/или инсуфициенција на бубрезите.

За лекот се знае дека, главно, се екскретира преку бубрезите и дека ризикот од токсични реакции може да биде поголем кај пациентите со ренална инсуфициенција. Бидејќи постарите пациенти е поверојатно дека имаат намалена бубрежна функција, потребно е претпазливо одредување на дозата и следење на реналната функција (видете дел 5.2., 4.4. и 4.2.)

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Опишан е лажно позитивен Кумбсов тест (видете го делот 4.8)

Реналната функција треба да се следи внимателно кога цефепим се применува со потенцијално нефротоксични лекови како што се аминокликозидните антибиотици и силни диуретици).

Истовременото лекување со бактериостатски антибиотици може да го попречува делувањето на бета-лактамските антибиотици.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Не постојат адекватни и добро контролирани студии за употребата на цефепим кај бремени жени. Бидејќи анималните репродуктивни студии не се секогаш предвидливи за хуманиот одговор, лекот во текот на бременоста треба да се употребува само доколку е неопходно потребен.

Доене

Цефепим се екскретира во хуманото млеко во ниски концентрации (0,5 µg/ml), поради што неговата примена во текот на доењето треба да биде со особена претпазливост.



Породување

Цефепимот не е испитуван за употреба во тек на породување. Може да се примени само кога е неопходно потребно.

Плодност

Не е забележано оштетување на плодноста кај стаорци. Не постојат податоци за употреба на цефепимот кај хуманата плодност.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Влијанието на лекот врз способноста за возење и управување со машини не е испитувано. Меѓутоа, можна е појава на несакани реакции како изменета состојба на свесноста, вртоглавица, конфузија или халуцинации кои можат да ја променат способноста за возење и управување со машини (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

4.8 Несакани дејства

Цефепим генерално добро се поднесува. Во клиничките испитувања (N = 5.598) најчести несакани дејства биле гастроинтестиналните симптоми и реакциите на преосетливост.

Несаканите дејства кои се пријавени при клиничките испитувања се класифицирани според органските системи и фреквенцијата. Забележана е следната фреквенција: многу чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); не многу чести (>1/1000, до <1/100); ретки (>1/10000 до <1/1000); многу ретки (<1/10000), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

<u>Инфекции и инфестации</u>	Не многу чести: Ретки: Непознато:	орална монилијаза, вагинитис кандидијаза суперинфекција, прекумерен раст на микроорганизми
<u>Нарушувања на крвта и на лимфатичниот систем</u>	Многу чести: Чести: не многу чести: Непознато:	позитивен Coombs-ов тест продолжено протромбинско време, продолжено парцијално тромбoplastинско време, анемија, еозинофилија тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија апластична анемија ^a , хемолитичка анемија ^a , агранулоцитоза
<u>Нарушувања на имунолошкиот систем</u>	Ретки: Непознато:	анафилактична реакција, ангиоедем анафилактичен шок, преосетливост ^b
<u>Нарушување на метаболизмот и прехраната</u>	Непознато:	Лажно позитивен резултат во тестовите за одредување гликоза во урината



<u>Психијатриски нарушувања</u>	Непознато:	конфузија, халуцинации
<u>Нарушувања на нервниот систем</u>	Не многу чести: Ретки: Непознато:	главоболка конвулзии, парестезии, дизгеузија, вртоглавица кома, ступор, енцефалопатија, променета состојба на свеста, миоклонус
<u>Васкуларни нарушувања</u>	Чести: Ретки: Непознато:	Флебитис на местото на i. v. примена вазодилатација хеморагија ^a
<u>Репираторни, градни и медијастинални нарушувања</u>	Ретки:	диспнеја
<u>Нарушувања на гастроинтестиналниот систем</u>	Чести: Не многу чести: Ретки:	дијареја псевдомембранозен колитис, колитис, гадење, повраќање, абдоминална болка, опстипација
<u>Хепатобилијарни нарушувања</u>	Чести:	зголемена аланин аминотрансфери, зголемена аспартат аминотрансфераза, зголемен билирубин во крвта
<u>Нарушувања на кожата и на поткожните ткива</u>	Чести: Не многу чести: Непознато:	исип еритем, уртикарија, пруритус токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсонов синдром ^a , еритема мултиформе ^a
<u>Нарушување на бубрезите и уринарниот систем</u>	Не многу чести: Непознато:	Зголемена уреа во крвта, зголемен креатинин во крвта Нарушена функција на бубрезите, токсична нефропатија ^a
<u>Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките</u>	Ретки:	Пруритус на половите органи
<u>Општи нарушувања и промени кои се јавуваат на местото на апликација</u>	Чести: Не многу чести: Ретки:	локална реакција на местото на и.в. апликација, болка и воспаление на местото на примена на лекот пирексија, воспаление на местото на i. v. инјекција, треска



Испитувања	Чести:	Зголемена алкална фосфатаза
------------	--------	-----------------------------

- а: Несакани дејства кои се општо прифатени и се поврзуваат и со другите приправки од групата
 б: Сериозни реакции на преосетливост кои може да бараат давање на епинефрин или друга супортивна терапија

Деца

Безбедната примена на цефепим кај доенчињата и децата е еднаква со безбедната примена кај возрасните. Најчесто пријавено несакано дејство во врска со примената на цефепимот во клиничките испитувања бил исипот.

4.9 Предозирање

Во случаите на тешко предозирање, особено кај пациентите со оштетена бубрежна функција, хемодијализата може да помогне во елиминацијата на цефепим од телото (перитонеалната дијализа нема дејство). Случајно предозирање се јавува кога се даваат големи дози кај пациенти со нарушена ренална функција (видете ги деловите 4.2 и 4.4). Симптомите на предозирање вклучуваат енцефалопатија (нарушување на свеста вклучувајќи и конфузија, халуцинации, ступор и кома), миоклонус, конвулзии (видете го делот 4.8).

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: цефалоспорин од четврта генерација, АТС код: J01DE01.

Механизам на дејство

Цефепим е бактерицид кој ја инхибира синтезата на бактерискиот клеточен сид. Цефепимот има широк спектар на активност која опфаќа широк опсег на грам-позитивни и грам-негативни бактерии, вклучувајќи ги повеќето соеви резистентни на аминогликозиди или на цефалоспорици од третата генерација.

Цефепимот се покажал како активен против повеќето соеви на следните микроорганизми.:

Грам-позитивни аероби

Staphylococcus aureus (вклучувајќи ги соевите кои произведуваат бета-лактамаза)
Staphylococcus epidermalis (вклучувајќи ги соевите кои произведуваат бета-лактамаза)
 Останати стафилококи вклучувајќи *S. hominis*, *S. Saprophyticus*
Streptococcus pyogenes (стрептококи група А)
Streptococcus agalactiae (стрептококи група Б)
Streptococcus pneumoniae (вклучувајќи ги соевите со интермедиерна резистенција на пеницилин со МИК на пеницилин од 0,1 mcg/ml до 1 mcg/ml).
 Останати: бета-хемолитички стрептококи (група Ц, Г, Ф), *S. Bovis* (група Д), *Viridans streptococci*.
ЗАБЕЛЕШКА: Повеќето соеви ентерококи како *Enterococcus faecalis* и метицилин-резистентни стафилококи се резистентни на повеќето цефалоспорици, вклучувајќи го и цефепимот.

Грам-негативни аероби

Pseudomonas spp., вклучувајќи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*
Escherichia Coli
Klebsiella spp. вклучувајќи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*
Enterobacter spp. вклучувајќи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*
Proteus spp., вклучувајќи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*,
Acinetobacter calcoaceticus (supsp. *anitratus*, *lwoffi*)



Aeromonas hydrophila
Capnocytophaga spp.
Citrobacter spp., вклучувајќи *C. diversus*, *C. freundii*
Campylobacter jejuni
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi, *H. influenzae* (вклучувајќи соеви кои произведуваат бета-лактамаза), *H. parainfluenzae*
Hafnia alvei
Legionella spp.
Morganella morganii
Moraxella catarrhalis (вклучувајќи соеви кои произведуваат бета-лактамаза)
Neisseria gonorrhoeae (вклучувајќи соеви кои произведуваат бета-лактамаза), *N. meningitidis*
Pantoea agglomerans
Providencia spp, вклучувајќи *P. rettgeri*, *P. stuartii*
Salmonella spp.
Serratia, вклучувајќи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*
Shigella spp.
Yersinia enterocolitica
 ЗАБЕЛЕШКА: цефепим е неактивен спрема многу соеви на *Stenotrophomonas maltophilia* (порано *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*).

Анаеробни микроорганизми:

Bacteroides spp. (вклучувајќи *B. melaninogenicus* и останати бактериоиди со орално потекло)
Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Mobiluncus spp.
Peptostreptococcus spp.
Prevotella melaninogenica
Veillonella spp.

ЗАБЕЛЕШКА: Цефепим е неактивен спрема *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

ИСПИТУВАЊЕ НА ОСЕТЛИВОСТА

Дифузионски техники

Лабораториските наоди од стандардизираните испитувања за осетливост со диск-дифузионска метода со помош на триесетмикrogramски диск цефепим се толкуваат во согласност со смерниците CLSI (англ. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) спрема следните критериуми:

Микроорганизам	Пречник на зоната на инхибиција (mm)		
	Осетлив (S)	Умерено осетлив (I)	Неосетлив (R)
Микроорганизми освен <i>Haemophilus</i> spp.* и <i>S. pneumoniae</i> *	≥18	15–17	≤14
<i>Haemophilus</i> spp.*	≥26	–*	–*

*Осетливоста на изолати од овие видови потребно е да се испитаат со помош на специјализирани постапки на испитување. Осетливоста на изолатот *Haemophilus* spp. со



пречник на зоне на инхибиција < 26 mm се смета за наод со двојно значење, па затоа е потребно дополнително да се испита. Изолатите *S. pneumoniae* мораат да се испитаат со помош на едномикрограмски оксацилински диск; изолатите со зони ≥ 20 mm околу оксацилинскиот диск може да се сметаат осетливи на цефепим.

Наодот „осетлив“ значи дека концентрациите кои генерално се постигнуваат во крвта веројатно ќе го инхибираат дотичниот патоген. Наодот „средно осетлив“ упатува на тоа дека микроорганизмот ќе биде осетлив на високи дози или кога инјекцијата е ограничена на ткива и течности (нпр.: интерстицијска течност и урина) во кои се постигнуваат високи концентрации антибиотик. Наодот „неосетлив“ значи дека концентрацијата антибиотик која може да се постигне најверојатно нема да има инхибициски ефект, па потребно е да се избере друга терапија. Микроорганизмите се тестираат со цефепимски диск затоа што се покажало дека цефепимот е ефикасен *in vitro* против одредени соеви кои се неосетливи на другите бета-лактамски дискови. Цефепимскиот диск не смее се користи за испитување осетливост на другите цефалоспорини. Стандардизираните постапки бараат употреба на контролни лабораториски микроорганизми.

Дилуциски техники

Со помош на стандардизираните дилуциски или еквивалентни методи (нпр. Е-тестTM), добиените вредности минимална инхибиторна концентрација (МИК) се толкуваат во согласност со следните критериуми:

Микроорганизам	МИК (mcg/ml)		
	Осетлив (S)	Умерено осетлив (I)	Неосетлив (R)
Микроорганизми осим <i>Haemophilus</i> spp.* и <i>S. pneumoniae</i> *	≤ 8	16	≥ 32
<i>Haemophilus</i> spp.*	≤ 2	_*	_*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	$\leq 0,5$	1*	≥ 2

* Осетливоста на изолати од овие видови потребно е да се испитаат со помош на специјализирани постапки на испитување. Осетливоста на соевите *Haemophilus* spp. со МИК поголеми од 2 mcg/ml се смета за наод со двојно значење. Ако кај пациент со менингитис не се изолира *S. pneumoniae*, соевите пнеумококи со МИК која покажува умерена осетливост на цефепим може да реагираат на терапија со цефепим.

Како и дифузиските техники, дилуциските техники бараат употреба на лабораториски контролни микроорганизми.

Преваленцијата на резистентност кај индивидуализираните бактерии може да варира во зависност од регионот и времето, па се препорачува да се имаат во вид локалните информации за осетливост на соевите пред почетокот на лекувањето.

5.2 Фармакокинетски својства

Возрасни

Просечни концентрации цефепим во плазмата кај здрави возрасни мажи, забележани во различни времиња по еднократна примена на 30-минутна инфузија или интрамускулна примена на дози од 500 mg, 1 g и 2 g се презентирани во Табела 3.



Табела 3. Просечни концентрации цефепим во плазмата ($\mu\text{g/ml}$) кај здрави возрасни мажи

доза цефепим	0,5 часа	1 час	2 часа	4 часа	8 часа	12 часа
500 mg i.v.	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
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
500 mg i.m..	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Апсорпција

Цефепим комплетно се апсорбира по интрамускулна примена. *Дистрибуција*

Концентраците цефепим во специфичните ткива и телесни течности прикажани се во Табела 4.

Табела 4. Просечни концентрации цефепим во разни ткива ($\mu\text{g/g}$) и телесни течности ($\mu\text{g/ml}$) кај здрави возрасни мажи

Ткива или течности	Доза (и. в.)	Просечно време за земање примерок по примена на лекот	Средна концентрација цефепим
урина	500 mg 1 g 2 g	0–4 ¹ 0–4 ¹ 0–4 ¹	292 $\mu\text{g/ml}$ 926 $\mu\text{g/ml}$ 3.120 $\mu\text{g/ml}$
жолчка	2 g	9,4	17,8 $\mu\text{g/ml}$
перитонеална течност	2 g	4,4	18,3 $\mu\text{g/ml}$
интерстициска течност	2 g	1,5	81,4 $\mu\text{g/ml}$
слузница на bronхии	2 g	4,8	24,1 $\mu\text{g/g}$
спутум	2 g	4	7,4 $\mu\text{g/ml}$
простата	2 g	1	31,5 $\mu\text{g/g}$
апендикс	2 g	5,7	5,2 $\mu\text{g/g}$
Жолчно кесе	2 g	8,9	11,9 $\mu\text{g/g}$

¹ урина земена 0–4 часа по примена на лекот

Метаболизам

Цефепим се метаболизира во N-метилпирилодин (NMP) кој брзо се конвертира во N-оксид (NMP-N-оксид).

Преку урината, излачувањето на непроменет цефепим изнесува околу 85 % од аплицираната доза, заради што високи дози цефепим се наоѓаат во урината. Помалку од 1 % од аплицираната доза се излачува како NMP, 6,8 % како NMP-N-оксид, и 2,5 % како епимер на цефепим.

Екскреција

Просечен полуживот на елиминација на цефепим изнесува 2,0 часа и не се менува зависно од примената доза од 250 mg до 2 g.

Нема доказа дека кај здрави лица кои примале доза од 2 g и. в. на секои 8 часа во текот на 9 дена дошло до акумулација на лекот. Просечниот вкупен клиренс е 120 ml/min (2 ml/s). Просечниот бубрежен клиренс на цефепим изнесува 110 ml/min (1,83 ml/s) сугерира дека цефепим скоро исклучиво се отстранува преку бубрезите, првенствено со гломеруларна филтрација.



Посебни популации

Со цефепим е покажано клиничко подобрување во лекувањето акутна белодробна егзацербација кај пациентите со цистична фиброза ($n = 24$, средна старосна возраст 15 години, распон на возраста од 5 до 47 години). Антибиотската терапија не мора нужно да постигне бактериолошка ерадикација кај овие групи пациенти. Фармакокинетиката на цефепимот не е клинички значајно промената кај пациентите со цистичном фиброза.

Педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на цефепим е евалуирана кај педијатриски пациенти од 2,1 месеци до 11,2-годишна возраст по единечна или по повеќекратна доза, применети и.в. или и.м. 50 mg/kg цефепим. Повеќекратните дози се давани на секои 8 часа или на секои 12 часа во текот на најмалку 48 часа. По единечна iv доза, вкупниот клиренс на лекот просечно изнесува 3,3 ml/min/kg и steady-state волуменот на дистрибуција просечно изнесува 0,3 L/kg. Вкупното полувреме на елиминација на лекот изнесува 1,7 часа. Преку урината се излачува непроменет цефепим 60,4 % од аплицираната доза, а просечниот ренален клиренс изнесува 2,0 ml/min/kg. По повеќекратна и. в. примена просечната концентрација цефепим во плазмата, при состојба на равнотежа, еднаква е на онаа при примена на првата доза, со појава на лесна акумулација по повторуваното дозирање. Останатите фармакокинетички параметри, одредувани меѓу првата доза и состојбата на равнотежа, не се разликувале независно од распоредот на примена на лекот (на секои 12, односно 8 часа). Исто така, нема разлика во фармакокинетиката зависно од возраста или полот на пациентот. По и. м. Примена на лекот, во состојба на равнотежа, највисоката просечна концентрација цефепим во плазмата (68 µg/ml) се постигнува за просечно време од 0,75 часа, додека најниската просечна концентрација по 8 часа изнесувала 6 µg/ml. Просечната биорасположивост по и. м. инјекција изнесувала 82%.

Концентрациите цефепим во цереброспиналната течност (CST) во однос на концентрацијата во плазмата (PL) наведени се во Табела 5.

Табела 5. Средни (SD) плазма (PL) и CST концентрации и однос CST/PL на цефепим кај доенчиња и деца*

Време на земање мостра (h)	N	Концентрација во плазмата (mcg/ml)	Концентрација во CST (mcg/ml)	Однос CST/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)	0,17 (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 возраст од 3,1 месец до 12 години, средна возраст од 2,6 (3,9) години.

Пациентите кај кои постоело сомневање за инфекција на централниот нервен систем примале цефепим во форма на и. в. инфузија во текот на повеќе од 5 до 20 минути, во дози од 50 mg/kg на секои 8 часа. При крајот на инфузијата собраните мостри плазма и цереброспинална течност кај избраните пациенти, и тоа на вториот или третиот ден од лекувањето.

Геријатриски пациенти

Здрави, постари доброволци (65 години и постари), кои примале 1 g и.в. цефепим, имале поголем АУЦ и понизок бубрежен клиренс во споредба со млади лица. Дозирањето кај стари лица со нарушена функција на бубрезите треба да се приспособи.

Ренална инсуфициенција

Фармакокинетиката на цефепим е испитувана кај пациентите со различен степен на ренално оштетување. Испитувањата покажале дека полувремето на елиминација е значајно продолжено. Кај



пациентите со оштетена функција на бубрезите односот помеѓу поединечните клиренси и клиренс креатининот е линеарен. Просечниот полуживот кај пациентите на хемодијализа изнесува 13 часа, а кај пациентите на континуирана перитонеална дијализа 19 часа.

Хепатална инсуфициенција

Фармакокинетиката на цефепим е непроменета кај пациентите со хепатална инсуфициенција кои примиле единечна доза од 1 g, па затоа не е потребно приспособување на дозата.

Друго

Фармакокинетиката на цефепим, кај пациентите со цистична фиброза, не се променила клинички значајно. Кај оваа популација не е потребно менување на дозата на цефепимот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Карциногенеза, мутагенеза, влијание на фертилитетот

Иако не се спроведени долготрајни испитувања на животни за евалуација на карциноген потенцијал, *ин vitro* и *ин vivo* тестовите на генотоксичност покажале дека цефепим не е генотоксичен.

Стандардните тестови за проценка на фертилитетот кај стаорци покажуваат дека нема влијание.

Испитувањата на репродукција кај глвци, стаорци и зајаци не покажале влијание на фертилитетот или оштетување на фетусот; меѓутоа добро контролирани испитувања кај трудници не се спроведени.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Аргинин.

6.2 Инкомпатибилност

Пимеф растворите, како и тие од повеќето бета-лактамски антибиотици, не смеат да се додаваат на раствори на ампицилин во концентрации поголеми од 40 mg/ml, и не смеат да се додаваат со метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат или нетилмицин сулфат поради потенцијални интеракции. Сепак, доколку е потребна истовремена терапија со цефепим, секој од овие антибиотици треба да се аплицира одделно.

6.3 Рок на употреба

Две (2) години.

Реконституираниот раствор треба да се употреби веднаш или да се чува 24 часа на контролирана собна температура од 20°C до 25°C или 7 дена во фрижидер на температура од 2°C до 8°C ако реконституцијата е направена со медиум според делот **Компатибилност и стабилност** (видете дел 4.2.)

6.4 Начин на чување

Вијалите да се чуваат во оригиналното пакување, заштитени од светлина.
За реконституираниот раствор видете го делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Пимеф 1g прашок за раствор за инјектирање или инфузија е пакуван во 20 ml вијала од стакло, тип I, затворена со 20 mm бромобутил затворац и херметички затворен со 20 mm flip-off алуминиумски затворац покриен со пластично капаче.



Картонската кутија содржи 5 вијали со прашок за раствор за инјектирање или инфузија и упатство.

Пимеф 2 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија е пакуван во 20 ml вијала од стакло, тип I, затворена со 20 mm бромобутил затворац и херметички затворен со 20 mm flip-off алуминиумски затварац покриен со пластично капаче.

Картонската кутија содржи 5 вијали со прашок за раствор за инјектирање или инфузија и упатство.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

За интравенска или за интрамускулна употреба (видете го делот 4.2).

За еднократна употреба.

Примената на медицинскиот производ за инјектирање е ограничена само во болничка/клиничка средина.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

Интравенска примена: Интравенскиот пат на примена има предност кај пациентите со тешки или живото-загрозувачки инфекции, особено ако постои можност за развој на шок.

За директна интравенска примена, Пимеф треба да се подготви со стерилна вода за инјектирање, 5%-на глюкоза за инјектирање или 0,9%-тен раствор натриум-хлорид за инјектирање со додавање волумени за разредување прикажани во Табела 6. Растворот полека се вбригува директно во вената во текот на периодот од 3 до 5 минути или во инфузиска линија додека пациентот прима компатибилна интравенска течност (видете го делот „Компатибилност“).

За интравенска инфузија, вијалата од 1 g или 2 g Пимеф се подготвува исто како за директна интравенска примена како што е опишано горе, а потоа соодветната количина приготвен раствор се додава во контејнер за и. в. апликација која содржи една од компатибилните интравенски течности. Добиениот раствор потребно е да се употреби во период од отприлика 30 минути.

Интрамускулна примена: Пимеф се подготвува со разредување со еден од следните растворувачи кои се додаваат во волумени прикажани во Табела 6: стерилна вода за инјектирање, 0,9%-тен раствор на натриум-хлорид за инјектирање, 5%-на глюкоза за инјектирање или стерилна вода за инјектирање со парабени или бензил алкохол, а потоа се применува длабоко интрамускулно инјектирање во голема мускулна маса (како што е горниот надворешен квадрант на *m. gluteus maximus*).

Во фармакокинетичкото испитување се применети дози до 1 g (волумен < 3,1 ml) инјектирање на едно место; максимална интрамускулна доза (2 g/6,2 ml) се применува со инјектирање на две различни места.

Иако Пимеф може да се подготви со 0,5%-тен или 1%-тен лидокаин хидрохлорид, тоа обично не е потребно бидејќи Пимеф не предизвикува болка при интрамускулна примена или таа болка е минимална.

Табела 6. Подготовка на раствор Пимеф

Еднодозна вијала за интравенозна/интрамускулна примена	Количина на растворувач која треба да се додаде (ml)	Приближно расположив волумен (ml)	Приближна концентрација на цефепим (mg/ml)
Интравенски			
1 g вијала	10	11,4	90
2 g вијала	10	12,8	160
Интрамускулно			
1 g Вијала	3	4,4	230



Компатибилност

Интравенозно: Пимеф е компатибилен во концентрации меѓу 1 mg/ml и 40 mg/ml со следните iv инфузии течности: 0,9 % натриум хлорид, 5 % и 10 % декстроza, М/6 натриум лактат, 5 % декстроza и 0,9 % натриум хлорид, Рингеров лактат и 5 % декстроza. Овие раствори може да се чуваат до 24 часа на контролирана собна температура од 20°C до 25°C или 7 дена во фрижидер на температура од 2°C до 8°C.

Информациите за компатибилност на Пимеф мешавини се резимирани во Табела 7.

Табела 7: Стабилност на мешавини со цефепим

Пимеф концентрации	Додаток на мешавината и концентрации	IV инфузија раствори	Време на стабилност за	
			RT/L (20°–25° C)	фрижидер (2°–8° C)
40 mg/ml	Амикацин 6 mg/ml	NS or D5W	24 часа	7 дена
40 mg/ml	Ампицилин 1 mg/ml	D5W	8 часа	8 часа
40 mg/ml	Ампицилин 10 mg/ml	D5W	2 часа	8 часа
40 mg/ml	Ампицилин 1 mg/ml	NS	24 часа	48 часа
40 mg/ml	Ампицилин 10 mg/ml	NS	8 часа	48 часа
4 mg/ml	Ампицилин 40 mg/ml	NS	8 часа	8 часа
4-40 mg/ml	Клиндамицин фосфат 0,25–6 mg/ml	NS или D5W	24 часа	7 дена
4 mg/ml	Хепарин 10–50 ИЕ/ml	NS или D5W	24 часа	7 дена
4 mg/ml	Калиум хлорид 10–40 mEq/L	NS или D5W	24 часа	7 дена
4 mg/ml	Теофилин 0,8 mg/ml	D5W	24 часа	7 дена
1-4 mg/ml	на	Aminosyn® II 4,25 % во глюкоза 25% со електролити и калциум	8 часа	3 дена
0.125-0.25 mg/ml	на	Inpersol™ со 4,25 % декстроza	24 часа на RT/L или на 37°C	7 дена

NS = 0,9 % натриум хлорид

D5W = 5 % декстроza

на = не е применливо

RT/L = собна температура и светлина

Растворите Пимеф, како и растворите од повеќето бета-лактамски антибиотици не смеат да се мешаат со растворите на метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат или нетилицин сулфат заради физичка или хемиска инкомпатибилност. Меѓутоа, ако истовремено е индицирано лекување со Пимеф, секој од овие антибиотици треба да се примену посебно.



Интрамускулно: Пимеф приготвен според упатството е стабилен 24 часа на контролирана собна температура од 20°C до 25°C или 7 дена во фрижидер на температура од 2°C до 8°C со следните растворувачи: стерилна вода за инјекции, 0,9 % натриум хлорид, 5 % декстроza, стерилна бактериостатска вода за инјекции со парабени или бензил алкохол, или 0,5 % или 1 % лидокаин хидрохлорид.

ЗАБЕЛЕШКА: ЛЕКОВИТЕ ЗА ПАРЕНТЕРАЛНА УПОТРЕБА, ПРЕД НИВНАТА ПРИМЕНА, Е ПОТРЕБНО ВИЗУЕЛНО ДА СЕ ИСПИТААТ ЗА ПРИСУСТВО НА ЧЕСТИЧКИ, А ВО СЛУЧАЈ ДА СОДРЖИ ЧЕСТИЧКИ НЕ СМЕЕ ДА СЕ КОРИСТИ.

Како и кај другите цефалоспорини, бојата на Пимеф прашокот, како и растворите со него, е склони кон потемнување во зависност од условите на чување; меѓутоа, кога се чува согласно со препораките, тоа не влијае неповолно на потентноста на лекот.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1000 Скопје, Република Македонија
тел. + 389 2 310 40 00
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТИ ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2017 г.

