

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cefepime Kabi 1 g κόνις για διάλυμα προς ένεση ή έγχυση
Cefepime Kabi 2 g κόνις για διάλυμα προς ένεση ή έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Cefepime Kabi 1 g κόνις για διάλυμα προς ένεση ή έγχυση:
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 g κεφεπίμης (ως 1189,2 mg μονοϋδρική διϋδροχλωρική κεφεπίμη).
Cefepime Kabi 2 g κόνις για διάλυμα προς ένεση ή έγχυση:
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 g κεφεπίμης (ως 2378,5 mg μονοϋδρική διϋδροχλωρική κεφεπίμη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς ένεση ή έγχυση

Φιαλίδια με λευκή έως υποκίτρινη σκόνη.
Το pH του ανασυσταμένου διαλύματος είναι 4.0–6.0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κεφεπίμη ενδείκνυται για την θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων.

Σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.1):

- Νοσοκομειακή πνευμονία
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Περιτονίτιδα σχετιζόμενη με την αιμοκάθαρση σε ασθενείς υπό συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD)

Η θεραπεία των ασθενών με βακτηριαμία που συμβαίνει σε συνδυασμό με, ή υπάρχει υποψία ότι συνδέεται με, οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω.

Η κεφεπίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό για τον οποίο υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη.

Σε παιδιά ηλικίας από 2 μηνών έως 12 ετών και με βάρος σώματος ≤ 40 kg:

- Νοσοκομειακή πνευμονία
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Η θεραπεία των ασθενών με βακτηριαμία που συμβαίνει σε συνδυασμό με, ή υπάρχει υποψία ότι συνδέεται με, οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω.

Η κεφεπίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διαχείριση ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό για τον οποίο υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη.

Η κεφεπίμη πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες κάθε φορά που το πιθανό εύρος των παθογόνων βακτηρίων δεν εμπίπτει μέσα στο εύρος της δραστηριότητάς της.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με τη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία:

Το Cefepime Kabi πρέπει να χορηγείται δια της ενδοφλέβιας οδού (βλέπε παράγραφο 4.2 «Τρόπος χορήγησης») μετά από ανασύσταση (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η δοσολογία εξαρτάται από τη σοβαρότητα, την ευαισθησία, το σημείο και τον τύπο της λοίμωξης, και από την ηλικία και την νεφρική λειτουργία του ασθενή.

Ενήλικες και έφηβοι (> 12 ετών) με βάρος σώματος > 40 kg

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τους ενήλικες και τους εφήβους (> 12 ετών) με βάρος σώματος > 40 kg με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Σοβαρότητα λοίμωξης	Δοσολογία και οδός χορήγησης	Χρονικό διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων
Σοβαρές λοιμώξεις που περιλαμβάνουν: <ul style="list-style-type: none">- Νοσοκομειακή πνευμονία- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις- Περιτονίτιδα σχετιζόμενη με την αιμοκάθαρση σε ασθενείς σε CAPD	2 g IV	12 h
	Βλ. παράγραφο «Ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία»	
Πολύ σοβαρές ή δυνητικά θανατηφόρες λοιμώξεις που περιλαμβάνουν: <ul style="list-style-type: none">- Εμπύρετα επεισόδια προκαλούμενα από βακτηριακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς	2 g IV	8 h

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 7 έως 10 ημέρες, ωστόσο πιο σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία. Για την εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας, η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 7 ημέρες ή ώσπου να εξαλειφθεί η ουδετεροπενία.

Βρέφη και παιδιά (ηλικίας από 2 μηνών έως 12 ετών και/ή με βάρος σώματος ≤ 40 kg, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία)

Συνήθης συνιστώμενη δοσολογία:

Παιδιά ηλικίας κάτω των δύο μηνών:

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία να υποστηρίξουν την χρήση της Κεφεπίμης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 2 μηνών.

Βρέφη και παιδιά ηλικίας άνω των 2 μηνών έως 12 ετών και με βάρος σώματος ≤ 40 kg:

Νοσοκομειακή πνευμονία, επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος:

50 mg/kg κάθε 12 ώρες για 10 ημέρες.

Για πιο σοβαρές λοιμώξεις, η δόση μπορεί να χορηγείται κάθε 8 ώρες.

Εμπειρική θεραπεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας:

50 mg/kg κάθε 8 ώρες για 7-10 ημέρες.

Παιδιά με βάρος σώματος > 40 kg:

Πρέπει να υιοθετούνται οι συστάσεις δοσολογίας για τους ενήλικες.

Για ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών με βάρος σώματος < 40 kg, πρέπει να υιοθετούνται οι συνιστώμενες δοσολογίες για νεότερους ασθενείς με βάρος σώματος < 40 kg. Η δοσολογία που εφαρμόζεται στα παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ενηλίκους (2 g κάθε 8h).

Ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δόση κεφεπίμης πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να αναπληρώνει το βραδύτερο ρυθμό νεφρικής αποβολής. Η συνιστώμενη αρχική δόση της κεφεπίμης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να είναι ίδια με τη δόση που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι δόσεις συντήρησης της κεφεπίμης που συνιστώνται σε ενήλικες και εφήβους (> 12 ετών) με νεφρική δυσλειτουργία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Εάν είναι διαθέσιμο μόνον το επίπεδο της κρεατινίνης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο παρακάτω τύπος (εξίσωση Cockcroft-Gault) για να προσδιοριστεί η κάθαρση της κρεατινίνης. Η κρεατινίνη ορού πρέπει να αντιπροσωπεύει τη νεφρική λειτουργία σε σταθεροποιημένη κατάσταση:

Ανδρες: Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) =
$$\frac{\text{βάρος σώματος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία})}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}}$$

Γυναίκες: 0.85 x τιμή που υπολογίστηκε από τον τύπο των ανδρών

Δοσολογικό σχήμα συντήρησης για ενήλικες και εφήβους (> 12 ετών) με νεφρική ανεπάρκεια

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης βασισμένη στη σοβαρότητα της λοίμωξης (+ του χρονικού διαστήματος μεταξύ των χορηγήσεων)	
	Πολύ σοβαρές ή δυνητικά θανατηφόρες λοιμώξεις που περιλαμβάνουν - Εμπύρετα επεισόδια προκαλούμενα από βακτηριακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς	Σοβαρές λοιμώξεις που περιλαμβάνουν - Νοσοκομειακή πνευμονία - Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος - Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
> 50	(Συνήθης δόση, δεν απαιτείται προσαρμογή)	
	2 g κάθε 8 h	2 g κάθε 12 h
30-50	2 g κάθε 12 h	2 g κάθε 24 h
11-29	2 g κάθε 24 h	1 g κάθε 24 h
≤ 10	1 g κάθε 24 h	500 mg κάθε 24 h
Αιμοκάθαρση*	500 mg κάθε 24 h	500 mg κάθε 24 h
* Το φαρμακοκινητικό μοντέλο δείχνει ότι σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται μείωση της δοσολογίας. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κεφεπίμη και αιμοκάθαρση, η δοσολογία πρέπει να καθοριστεί ως ακολούθως: μία δόση εφόδου την πρώτη μέρα της θεραπείας με κεφεπίμη ακολουθούμενη από 500 mg ημερησίως στη συνέχεια. Τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, η κεφεπίμη πρέπει να χορηγείται μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης. Αν είναι εφικτό, η κεφεπίμη πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.		

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση

Για τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση δείτε τον παραπάνω πίνακα.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, περίπου το 68% της συνολικής ποσότητας κεφεπίμης που υπάρχει στο σώμα κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης θα αποβληθεί κατά την διάρκεια μίας αιμοκάθαρσης 3 ωρών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD), η κεφεπίμη μπορεί να χορηγηθεί στις ίδιες δόσεις που συνιστώνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία με ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα των 48 ωρών.

Βρέφη και παιδιά έως 12 ετών με βάρος σώματος ≤ 40 kg και με μεταβληθείσα νεφρική λειτουργία

Καθώς η απέκκριση στα ούρα είναι η πρωταρχική οδός αποβολής της κεφεπίμης στα παιδιά (βλέπε παράγραφο 5.2), η προσαρμογή της δόσης της κεφεπίμης πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς κάτω των 12 ετών με μεταβληθείσα νεφρική λειτουργία.

Κλινικά δεδομένα σε αυτήν την ομάδα ασθενών δεν είναι διαθέσιμα, ωστόσο καθώς οι φαρμακοκινητική της κεφεπίμης είναι συγκρίσιμη σε παιδιά και ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2), μεταβολές στα δοσολογικά σχήματα παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων συνιστώνται για τα παιδιά.

Μία δόση των 50 mg/kg για ασθενείς μεταξύ 2 μηνών και 12 ετών και μία δόση 30 mg/kg για

βρέφη ηλικίας 1 έως 2 μηνών είναι συγκρίσιμες με μία δόση των 2 g σε ενήλικες. Εφαρμόζεται η ίδια παράταση των ενδιάμεσων χρονικών διαστημάτων μεταξύ των δόσεων και/ή η ίδια μείωση δόσης που συνιστάται στον παραπάνω πίνακα. Εάν μόνον το επίπεδο της κρεατινίνης είναι διαθέσιμο, η κάθαρση της κρεατινίνης μπορεί να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας μία από τις παρακάτω μεθόδους:

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{ύψος (cm)}}{\text{Κρεατινίνη ορού (mg/dl)}}$$

ή

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{ύψος (cm)} - 3,6}{\text{Κρεατινίνη ορού (mg/dl)}}$$

Μεταβληθείσα ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μεταβληθείσα ηπατική λειτουργία.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Καθώς οι ηλικιωμένοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μειωμένη νεφρική λειτουργία, η δοσολογία πρέπει να επιλέγεται με προσοχή και πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Συνιστάται η προσαρμογή της δοσολογίας εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη (βλέπε παράγραφο 4.2 «Ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης:

Οδός Χορήγησης:

Μετά από κατάλληλη ανασύσταση το Ceferime Kabi μπορεί να **χορηγηθεί απευθείας με ενδοφλέβια ένεση** διάρκειας 3 έως 5 λεπτών ή να ενεθεί στο σωλήνα μίας συσκευής χορήγησης ενόσω ο ασθενής λαμβάνει ένα συμβατό ενδοφλέβιο διάλυμα ή μέσω **ενδοφλέβιας έγχυσης** διάρκειας 30 λεπτών. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση/αραίωση του προϊόντος πριν από την χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Η κεφεπίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς που είχαν προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην κεφεπίμη, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, σε οποιαδήποτε άλλη κεφαλοσπορίνη, ή οποιοδήποτε άλλο αντιβιοτικό β-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες, μονοβακτάμες και καρβαπενέμες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Όπως με όλους τους β-λακταμικούς αντιβακτηριακούς παράγοντες, έχουν αναφερθεί σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με κεφεπίμη, πρέπει να πραγματοποιηθεί προσεκτική έρευνα για να εξακριβωθεί εάν ο ασθενής είχε στο παρελθόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην κεφεπίμη, στις β-λακτάμες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η κεφεπίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αλλεργική διάθεση. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την διάρκεια της πρώτης χορήγησης.

Εάν παρουσιαστεί μία αλλεργική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδέχεται να απαιτήσουν επινεφρίνη ή άλλη υποστηρικτική θεραπεία.

Αντιβακτηριακή δραστηριότητα της κεφεπίμης

Λόγω του σχετικά περιορισμένου φάσματος αντιβακτηριακής δραστηριότητας της κεφεπίμης, δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λοιμώξεων, εκτός εάν το παθογόνο είναι ήδη ταυτοποιημένο και είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητο ή υπάρχει πολύ μεγάλη υποψία ότι το(α) πιο πιθανό(ά) παθογόνο (α) θα ήταν κατάλληλα για θεραπεία με κεφεπίμη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιλοίμωξη

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, η χρήση της κεφεπίμης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών. Εάν τυχόν εμφανιστεί επιλοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα.

Διάρροια σχετιζόμενη με *Clostridium difficile*

Η διάρροια σχετιζόμενη με *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιβακτηριακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κεφεπίμης, και μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από ήπια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα. Η CDAD πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε όλους τους ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια μετά από χρήση αντιβιοτικών. Ένα προσεκτικό ιατρικό ιστορικό είναι απαραίτητο, δεδομένου ότι η CDAD έχει αναφερθεί να ότι εμφανίζεται πάνω από δύο μήνες μετά τη χορήγηση των αντιβακτηριακών παραγόντων. Εάν υπάρχει υποψία ή επιβεβαίωση για CDAD, η συνεχιζόμενη χρήση των αντιβιοτικών που δεν επιδρούν κατά του *C. difficile* μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 mL/min) ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να διακυβεύσουν τη νεφρική λειτουργία, η δοσολογία της κεφεπίμης πρέπει να προσαρμόζεται για να αντισταθμίσει το βραδύτερο ρυθμό της νεφρικής αποβολής. Επειδή οι υψηλές και παρατεταμένες συγκεντρώσεις αντιβιοτικού στον ορό μπορεί να συμβούν από τη συνήθη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να διακυβεύσουν τη νεφρική λειτουργία, η δόση συντήρησης πρέπει να μειώνεται, όταν η κεφεπίμη χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η συνέχιση της δοσολογίας πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, τη σοβαρότητα της λοίμωξης και την ευαισθησία των παθογόνων οργανισμών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί: αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια (διαταραχή της συνείδησης συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ψευδαισθήσεων, λήθαργου και κώματος), μυόκλωνος, σπασμοί (συμπεριλαμβανομένου status epilepticus χωρίς σπασμούς) και/ή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, που έλαβαν δόσεις κεφεπίμης που ήταν μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες.

Γενικά, τα συμπτώματα νευροτοξικότητας υποχώρησαν μετά τη διακοπή της κεφεπίμης και/ή μετά από αιμοκάθαρση, ωστόσο, μερικές περιπτώσεις συμπεριλάμβαναν θανατηφόρο κατάληξη.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από τους περισσότερους από 6.400 ενήλικες που υπό θεραπεία με κεφεπίμη σε κλινικές μελέτες, το 35% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι ενώ το 16% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς σε κλινικές μελέτες, όταν οι ηλικιωμένοι ασθενείς έλαβαν τη συνήθη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες, η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ήταν συγκρίσιμες με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους μη ηλικιωμένους ενήλικες ασθενείς, εκτός εάν οι ασθενείς είχαν νεφρική ανεπάρκεια. Υπήρξε μία μικρή παράταση στο χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής και μικρότερες τιμές νεφρικής κάθαρσης, σε

σύγκριση με εκείνες που παρουσιάζονται σε νεότερα άτομα. Συνιστώνται προσαρμογές της δοσολογίας, εάν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2). Η κεφεπίμη είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών και ο κίνδυνος τοξικών αντιδράσεων από το φάρμακο αυτό ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, πρέπει η επιλογή της δόσης να γίνεται με προσοχή και πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.2) Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (διαταραχή της συνείδησης συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ψευδαισθήσεων, λήθαργου και κόματος), μυόκλωνος, σπασμοί (συμπεριλαμβανομένου status epilepticus χωρίς σπασμούς) και/ή νεφρική ανεπάρκεια εμφανίστηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους χορηγήθηκε η συνήθης δόση κεφεπίμης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Παρεμβολή σε ορολογικές δοκιμασίες

Έχει περιγραφεί θετική δοκιμασία Coombs, χωρίς ένδειξη αιμόλυσης, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κεφεπίμη δύο φορές την ημέρα.

Τα αντιβιοτικά των κεφαλοσπορινών μπορεί να παράγουν μία ψευδώς θετική αντίδραση γλυκόζης στα ούρα με δοκιμασίες αναγωγής χαλκού (διάλυμα Benedict's ή Fehlings ή με Clinistest δισκία), αλλά όχι με δοκιμασίες που βασίζονται σε ένζυμα (οξειδάση της γλυκόζης) για γλυκοζουρία. Ως εκ τούτου, συνιστάται να χρησιμοποιούνται δοκιμασίες γλυκόζης με βάση τις ενζυματικές αντιδράσεις οξειδάσης της γλυκόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, εάν η κεφεπίμη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δυνητικά νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως οι αμινογλυκοσίδες και τα ισχυρά διουρητικά.

Οι κεφαλοσπορίνες μπορεί να ενισχύουν της δράση των αντιθρομβωτικών της κουμαρίνης.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με βακτηριοστατικά αντιβιοτικά μπορεί να παρεμβαίνει στη δράση των αντιβιοτικών των β-λακταμών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε έκπτωση της γονιμότητας σε αρουραίους. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση κεφεπίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα.

Κύηση:

Μελέτες αναπαραγωγής σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν βλάβη στο έμβρυο, ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν είναι πάντα προγνωστικές της ανθρώπινης ανταπόκρισης, αυτό το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός:

Η κεφεπίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, όταν η κεφεπίμη χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις σε μία θηλάζουσα γυναίκα, το βρέφος πρέπει να παρακολουθείται στενά.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι επιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών δεν έχουν μελετηθεί. Ωστόσο, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μεταβληθείσα κατάσταση συνείδησης, ζάλη, συγχυτική κατάσταση ή ψευδαισθήσεις μπορεί να μεταβάλουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.4, 4.8 και 4.9).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής ή μετά την κυκλοφορία εμπειρία. Ο κατάλογος παρουσιάζεται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος, προτιμώμενο όρο MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $\leq 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής ή μετά την κυκλοφορία εμπειρία

Συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών					
Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Καντιντίαση του στόματος, κολπική λοίμωξη	Καντιντίαση	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Δοκιμασία Coombs θετική	Χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος, Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος αναιμία, ηωσινοφιλία	Θρομβοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία		Απλαστική αναιμία ^a , αιμολυτική αναιμία ^a , ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα	Αναφυλακτικό σοκ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης					Γλυκόζη ούρων ψευδώς θετική
Ψυχιατρικές διαταραχές					Συγχυτική κατάσταση, Ψευδαισθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Κεφαλαλγία	Σπασμός, status epilepticus χωρίς σπασμούς, παραισθησία, δυσγευσία, ζάλη	Κώμα, λήθαργος, εγκεφαλοπάθεια, μεταβληθείσα κατάσταση συνείδησης, μυόκλωνος
Αγγειακές		Φλεβίτιδα στη		Αγγειοδιαστολή	Αιμορραγία ^a

διαταραχές		θέση έγχυσης			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				Δύσπνοια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια	Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, κολίτιδα, ναυτία, έμετος	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα	Γαστρεντερική διαταραχή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Ερύθημα, κνίδωση, κνησμός		Σύνδρομο Stevens-Johnson ^a , τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^a , πολύμορφο ερύθημα ^a
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη		Τοξική νεφροπάθεια ^a , νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Κνησμός γεννητικών οργάνων	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση της θέσης έγχυσης, άλγος της θέσης ένεσης, φλεγμονή της θέσης ένεσης	Πυρεξία, φλεγμονή της θέσης έγχυσης	Ρίγη	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αλκαλική φωσφατάση αυξημένη			

^a Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γενικά αποδεκτό ότι αποδίδονται σε άλλες ενώσεις της ίδιας τάξης.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Το προφίλ ασφαλείας της κεφεπίμης στα νήπια και παιδιά είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που θεωρήθηκε ότι συνδέεται με την κεφεπίμη σε κλινικές δοκιμές ήταν το εξάνθημα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες

ενέργειες μέσω του εθνικού συτήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περιπτώσεις λήψης μεγάλης δόσης, ειδικά σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η αιμοκάθαρση θα βοηθήσει στην απομάκρυνση της κεφεπίμης από το σώμα. Η περιτοναϊκή κάθαρση δεν έχει αξία στην περίπτωση αυτή. Ακούσια υπερδοσολογία έχει παρατηρηθεί όταν χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια (διαταραχή της συνείδησης συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ψευδαισθήσεων, λήθαργου και κώματος), μυόκλωνος και επιληπτικές κρίσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς, κωδικός ATC: J01D E01

Η υδροχλωρική κεφεπίμη είναι μία λευκή έως υποκίτρινη σκόνη. Τα ανασυσταμένα διαλύματα κεφεπίμης μπορεί να κυμαίνονται σε χρώμα από άχρωμα έως κίτρινο του κεχριμπαριού.

Μηχανισμός δράσης

Η κεφεπίμη είναι ένα αντιβιοτικό ευρέους φάσματος με in vitro βακτηριοκτόνο δράση ενάντια σε μεγάλο αριθμό θετικών κατά *Gram* και αρνητικών κατά *Gram* βακτηρίων. Η κεφεπίμη ασκεί την βακτηριοκτόνο δράση της με την αναστολή σύνθεσης του βακτηριακού τοιχώματος.

Η κεφεπίμη παρουσιάζει ταχεία διείσδυση εντός των κυτταρικών τοιχωμάτων των αρνητικών κατά *Gram* βακτηριακών κυττάρων. Κατέχει μεγάλη συγγένεια δέσμευσης με τις πρωτεΐνες που δεσμεύονται με τις πενικιλίνες (penicillin-binding proteins - PBP), ιδιαίτερος με την PBP3 του *Escherichia coli* και του *Enterobacter cloacae*, καθώς επίσης με την PBP2. Η μέτρια συγγένεια δέσμευσης με την PBP1a και 1b πιθανόν συμβάλλει επίσης στη συνολική βακτηριοκτόνο δράση της κεφεπίμης.

Μηχανισμός(οί) ανθεκτικότητας

Η κεφεπίμη επιδεικνύει μικρή συγγένεια δέσμευσης στις χρωμοσωμικά κωδικοποιημένες β-λακταμάσες και είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στην υδρόλυση από τις περισσότερες βήτα-λακταμάσες.

Η ανθεκτικότητα των βακτηρίων στην κεφεπίμη μπορεί να είναι λόγω ενός ή περισσότερων από τους παρακάτω μηχανισμούς:

- μειωμένη συγγένεια δέσμευσης των πρωτεϊνών που δεσμεύονται με τις πενικιλίνες για την κεφεπίμη,
- παραγωγή β-λακταμασών, οι οποίες μπορούν να υδρολύσουν αποτελεσματικά την κεφεπίμη (π.χ. αρκετές από τις β-λακταμάσες διευρυμένου φάσματος και τις χρωμοσωμικά μεσολαβούμενες β-λακταμάσες),
- αδιαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης, η οποία περιορίζει την πρόσβαση της κεφεπίμης προς τις πρωτεΐνες που δεσμεύονται με τις πενικιλίνες στους αρνητικούς κατά Gram οργανισμούς,
- αντλίες εκροής των δραστικών συστατικών.

Όρια ευαισθησίας

Τα όρια ευαισθησίας κατά EUCAST V5.0 σε ισχύ από την 01.01.2015 είναι ως ακολούθως:

Οργανισμός	Ευαίσθητος	Ανθεκτικός
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l,	> 4 mg/l,
<i>Pseudomonas spp</i>	≤ 8 ^α mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	-- ^β	-- ^β
<i>Streptococcus spp. (Groups A, B, C, G)</i>	-- ^γ	-- ^γ
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 ^δ mg/l	> 2 mg/l
<i>Viridans group streptococci</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 ^δ mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Όρια ευαισθησίας μη σχετιζόμενα με είδη	≤ 4 mg/l	> 8 ^ε mg/l

α) Τα όρια ευαισθησίας σχετίζονται με θεραπεία υψηλής δόσης

β) Η ευαισθησία των σταφυλόκοκκων στις κεφαλοσπορίνες συνάγεται από την ευαισθησία στην κεφοξιτίνη, εκτός από την κεφταζιδίμη, κεφιζίμη και κεφτιμπουτένη, οι οποίες δεν έχουν όρια ευαισθησίας και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις. Ορισμένοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη *S. aureus* είναι ευαίσθητοι σε κεφταρολίνη και κεφτομπιρόλη.

γ) Η ευαισθησία των ομάδων στρεπτόκοκκου A, B, C και G στις κεφαλοσπορίνες συνάγεται από την ευαισθησία βενζυλοπενικιλίνη.

δ) Απομονωμένα στελέχη με τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) πάνω από το όριο ευαισθησίας είναι πολύ σπάνια ή δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Οι δοκιμασίες ταυτοποίησης και αντιμικροβιακής ευαισθησίας σε τέτοια απομονωμένα στελέχη πρέπει να επαναλαμβάνονται και, εάν το αποτέλεσμα επαληθεύεται, το στέλεχος να αποστέλλεται σε εργαστήριο αναφοράς. Μέχρι να υπάρξει απόδειξη σχετικά με την κλινική ανταπόκριση για επιβεβαιωμένα στελέχη με τιμές MIC πάνω από το τρέχον όριο ανθεκτικότητας, πρέπει να αναφέρονται ως ανθεκτικά.

ε) Τα όρια ευαισθησίας εφαρμόζονται σε μία ημερήσια ενδοφλέβια δόση 2 g × 2 και υψηλή δόση τουλάχιστον 2 g × 3.

Ο επιπολασμός της ανθεκτικότητας σε μεμονωμένα βακτηριακά στελέχη μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά ανάλογα με την περιοχή και το χρόνο, επομένως συνιστάται να λαμβάνονται οι κατά τόπους πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των στελεχών πριν την έναρξη της θεραπείας.

Συνήθως ευαίσθητα είδη
Θετικά κατά Gram αερόβια
<i>Staphylococcus aureus</i> (ευαίσθητο στη μεθικιλίνη)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^ο
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (συμπεριλαμβανομένων στελεχών ανθεκτικών στην πενικιλίνη) ^ο
Αρνητικά κατά Gram αερόβια
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^ο
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^ο
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> ^ο
Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να αποτελεί πρόβλημα κατά τη χρήση
Θετικά κατά Gram αερόβια
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Αρνητικά κατά Gram αερόβια
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ενδογενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
Θετικά κατά Gram αερόβια
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη)
Αρνητικά κατά Gram αερόβια
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Αναερόβια
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Άλλοι μικροοργανισμοί
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

^ο Δεν υπήρχαν διαθέσιμα τρέχοντα δεδομένα κατά το χρόνο δημοσίευσης του παρόντος πίνακα. Η ευαισθησία προβλέπεται στη βασική βιβλιογραφία, στις πρότυπες εργασίες και στις θεραπευτικές συστάσεις.

⁺ Το ποσοστό αντοχής είναι πάνω από 50% σε τουλάχιστον μία περιοχή.

[%] Τα στελέχη που παράγουν β-λακταμάσες διευρυμένου φάσματος (ESBL) είναι πάντα ανθεκτικά.

³ Σε εξωτερικά ιατρεία, το ποσοστό αντοχής είναι < 10%.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης είναι γραμμική στο διάστημα ενδοφλεβίων (IV) δόσεων μεταξύ 250 mg-2 g. Δε μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κατανομή: Οι μέσες συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες άνδρες μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση των 500 mg, 1 g και 2 g για 30 λεπτά.

Μέσες συγκεντρώσεις κεφεπίμης στο πλάσμα (mcg/ml)

Δόση κεφεπίμης	0,5 ώρα	1,0 ώρα	2,0 ώρες	4,0 ώρες	8,0 ώρες	12,0 ώρες
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

Σε σύγκριση με τα κοινά μικρόβια, σημαντική θεραπευτική συγκέντρωση βρίσκεται στους ακόλουθους ιστούς και βιολογικά υγρά: ούρα, χολή, διάμεσο υγρό, περιτοναϊκό υγρό, βρογχικό βλεννογόνο, σκωληκοειδής απόφυση και χοληδόχο κύστη. Αυτές οι συγκεντρώσεις περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Μέσες συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στους ιστούς (mcg/g) και στα βιολογικά υγρά (mcg/ml)

Ιστός ή υγρό	Δόση/οδός χορήγησης	Δείγμα: μέσο χρονικό διάστημα (h)	Μέση συγκέντρωση ιστού (mcg/g) βιολ. υγρού (mcg/ml)	Μέση συγκέντρωση στο πλάσμα (mcg/ml)
Ούρα	500 mg I.V.	0 - 4 *	292	4,9**
	1 g I.V.	0 - 4 *	926	10,5**
	2 g I.V.	0 - 4 *	3120	20,1**
Χολή	2 g I.V.	9,4	17,8	9,2
Περιτοναϊκό υγρό	2 g I.V.	4,4	18,3	24,8
Διάμεσο υγρό	2 g I.V.	1,5	81,4	72,5
Βρογχική βλεννογόνος	2 g I.V.	4,8	24,1	40,4
Σκωληκοειδής απόφυση	2 g I.V.	5,7	5,2	17,8
Χοληδόχο κύστη	2 g I.V.	8,9	11,9	8,5
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό	50 mg/kg/I.V.	4,0	4,2	16,7
Πτυέλα	2 g I.V.	4,0	7,4	-
Προστάτης	2 g I.V.	1,0	31,5	-

* Δείγμα ούρων λαμβανόμενα με ενδιάμεσο διάστημα 0 - 4 ώρες μετά την χορήγηση

** Δείγμα πλάσματος λαμβανόμενα 4 ώρες μετά την ένεση.

Μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος (PL), συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) και αναλογία CSF/PL της κεφεπίμης *

Δείγμα μετά από Χρόνο (σε ώρες)	Αριθμός ασθενών	Συγκέντρωση στο πλάσμα (mcg/ml)	Συγκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (mcg/ml)	Αναλογία CSF/PL
0.5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* ασθενείς ηλικίας 3.1 μηνών έως 12 ετών (μέση τιμή 2.6 χρόνια)

Ασθενείς με υποψία λοίμωξης στο κεντρικό νευρικό σύστημα έχουν λάβει θεραπεία με 50 mg/kg κεφεπίμης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε 5 με 20 λεπτά κάθε 8 ώρες. Σε ορισμένους ασθενείς, λήφθηκαν ένα δείγμα πλάσματος και δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετά από περίπου 1/2, 1, 2, 4 και 8 ώρες από τον τερματισμό της έγχυσης την δεύτερη και την τρίτη ημέρα της θεραπείας.

Η κατανομή της κεφεπίμης στους ιστούς δεν μεταβάλλεται στο χρονικό διάστημα μεταξύ δόσεων των 250 mg - 2 g. Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 18 λίτρα. Η δέσμευση της κεφεπίμης με την πρωτεΐνη πλάσματος είναι < 16.4 % και είναι ανεξάρτητη από την συγκέντρωση της κεφεπίμης στον ορό.

Μεταβολισμός: Η κεφεπίμη μεταβολίζεται για να δώσει N-methylpyrrolidine η οποία μετατρέπεται ταχέως σε N-oxide. Η ανάκτηση στα ούρα αμετάβλητης κεφεπίμης αποτελεί το 85% της χορηγηθείσας δόσης. Λιγότερο από 1% ανακτάται με την μορφή της παραγόμενης N-methylpyrrolidine, 6.8% ως N-oxide και 2.5% ως ένα επιμερές της κεφεπίμης.

Απέκκριση: Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της κεφεπίμης για την απέκκριση είναι περίπου 2 ώρες, και δεν κυμαίνεται ανάλογα με την χορηγηθείσα δόση (250 mg έως 2 g). Δεν έχει παρατηρηθεί συσσώρευση σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις ενδοφλεβίως έως 2 g κάθε 8 ώρες για χρονικό διάστημα 9 ημερών.

Η μέση τιμή για την συνολική κάθαρση υπολογίζεται στα 120 ml/min.

Η μέση νεφρική κάθαρση είναι 110 ml/min. Η απέκκριση πραγματοποιείται σχεδόν αποκλειστικά με μηχανισμούς στους νεφρούς, κυρίως σπειραματική διήθηση.

Ηλικιωμένοι:

Εκ των άνω των 6.400 ενηλίκων που έλαβαν θεραπεία με κεφεπίμη σε κλινικές μελέτες το 35% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ το 16% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών, κατά τις οποίες ηλικιωμένοι έλαβαν την συνήθη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες, η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφαλής χρήση ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των νεότερων ενηλίκων ασθενών, εκτός από την περίπτωση που υπέφεραν από νεφρική ανεπάρκεια. Υγιείς εθελοντές ηλικίας 65 ετών και άνω, που έλαβαν εφ'άπαξ ενδοφλέβια δόση του 1g κεφεπίμης είχαν υψηλότερη AUC και χαμηλότερες τιμές νεφρικής κάθαρσης σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές που ήταν ηλικιακά νεότεροι. Οι προσαρμογές της δοσολογίας συνιστώνται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας:

Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης είναι αμετάβλητη σε άτομα με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας που έλαβαν μία δόση του 1 g. Για το λόγο αυτό δεν είναι απαραίτητο να μεταβληθεί η δοσολογία της κεφεπίμης, εκτός αν το άτομο πάσχει επίσης από νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης δεν μεταβάλλεται σε σημαντικό κλινικά βαθμό σε ασθενείς με κυστική ίνωση του παγκρέατος.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:

Μελέτες σε άτομα με διαφορετικούς βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας έδειξαν μια σημαντική παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής κατά την απέκκριση. Υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ της εξατομικευμένης κάθαρσης σώματος και της κάθαρσης κρεατινίνης σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής κατά την απέκκριση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι 13 ώρες (αιμοδιύλυση) και 19 ώρες για την συνεχή κινητή περιτοναϊκή κάθαρση.

Παιδιατρικός Πληθυσμός:

Η φαρμακοκινητική σε σχέση με τις εφάπαξ και τις πολλαπλές δόσεις κεφεπίμης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 μηνών και 16 ετών που έλαβαν δόσεις των 50 mg/kg, χορηγούμενων με ενδοφλέβια έγχυση. Οι πολλαπλές δόσεις χορηγήθηκαν κάθε 8 με 12 ώρες για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών.

Οι μέσες συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στο πλάσμα μετά από την αρχική δόση ήταν παρόμοιες με εκείνες της σταθεροποιημένης κατάστασης, και παρατηρήθηκε μικρή συσσώρευση με την χορήγηση επιπλέον δόσεων.

Οι τιμές των άλλων φαρμακοκινητικών παραμέτρων σε βρέφη ή παιδιά, προσδιορισμένα και στις δύο περιπτώσεις έπειτα από την πρώτη δόση και στην σταθεροποιημένη κατάσταση, δεν διέφεραν, ανεξάρτητα από το πρόγραμμα δοσολογίας (κάθε 12 ώρες ή κάθε 8 ώρες). Δεν υπήρχαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές τιμές, ούτε μεταξύ των ασθενών διαφορετικών ηλικιών, ούτε μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Μετά την χορήγηση μιας εφ'άπαξ ενδοφλέβιας δόσης, η μέση συνολικά κάθαρση σώματος ήταν 3.3 ml/min/kg και ο όγκος κατανομής ήταν 0.3 l/kg. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 1.7 ώρες. Το ποσοστό κεφεπίμης που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν 60.4% της χορηγηθείσας δόσης και η κάθαρση κρεατινίνης ήταν η κύρια οδός απέκκρισης με μέση τιμή 2.0 ml/min/kg.

Οι συγκεντρώσεις κεφεπίμης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σύγκριση με εκείνες του πλάσματος παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα 'Μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (PL), συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) και αναλογία κεφεπίμης CSF/PL'.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν δείχνουν ιδιαίτερο κίνδυνο στους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών για την φαρμακολογική ασφάλεια, τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας, καρκινογόνου δυνατότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγή. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L- arginine

6.2 Ασυμβατότητες

Όπως με τα περισσότερα αντιβιοτικά των β-λακταμών, τα διαλύματα κεφεπίμης δεν πρέπει να προστίθενται σε διαλύματα που έχουν ως βάση την metronidazole ή netilmicin sulphate, λόγω φυσικής και χημικής ασυμβατότητας.

Ωστόσο, αν ενδείκνυται συγχρηγούμενη θεραπεία, κάθε ένα από αυτά τα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά.

Προσοχή:

Αυτά τα διαλύματα είναι ασύμβατα με αμινοφυλλίνη.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο πριν από το άνοιγμα

2 χρόνια

Μετά την ανασύσταση/αραίωση:

Τα διαλύματα κεφεπίμης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ανασύσταση.

Η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 2 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Να φυλάσσετε τα φιαλίδια εντός της εξωτερικής συσκευασίας για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση./αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Cefepime Kabi 1 g: Γυάλινο φιαλίδιο τύπου III ή τύπου II των 15 ml ή των 20 ml σφραγισμένο με πλαστικό πώμα χλωροβουτυλίου το οποίο περιέχει 1 g κεφεπίμης.

Cefepime Kabi 2 g: Γυάλινο φιαλίδιο τύπου III ή τύπου II των 15 ml ή των 20 ml σφραγισμένο με πλαστικό πώμα χλωροβουτυλίου το οποίο περιέχει 2 g κεφεπίμης.

Μέγεθθ συσκευασίας:

1 φιαλίδιο

10 φιαλίδια

50 φιαλίδια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από οποιαδήποτε χορήγηση, συνιστάται να επιθεωρούνται τα παρεντερικά διαλύματα ώστε να επιβεβαιώνεται ότι είναι ελεύθερα σωματιδίων.

Το διάλυμα μπορεί να αλλάξει χρώμα κατά την διάρκεια της φύλαξης (από άχρωμο σε κίτρινο του κεχρμπαραίου) χωρίς να επηρεάζεται η δραστηκότητα του προϊόντος.

Συμβατότητες

Η κεφεπίμη είναι συμβατή με τους ακόλουθους διαλύτες και διαλύματα: 0.9% χλωριούχο νάτριο (με ή χωρίς δεξτρόζη 5%), δεξτρόζη 10%, διάλυμα Ringer's (με ή χωρίς δεξτρόζη 5%), M/6 sodium lactate.

Οδηγίες για την ανασύσταση

Για **απευθείας** ενδοφλέβια έγχυση, κάνετε ανασύσταση του Cefepime Kabi με στείρο ενέσιμο ύδωρ, 5% ενέσιμη δεξτρόζη ή 0.9% χλωριούχο νάτριο, στους όγκους που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα «Παρασκευή των διαλυμάτων κεφεπίμης».

Για ενδοφλέβια **έγχυση**, κάνετε ανασύσταση του 1 g, ή 2 g διαλύματος κεφεπίμης, όπως αναφέρεται παραπάνω για την απευθείας ενδοφλέβια χορήγηση και προσθέστε μια κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος που προκύπτει σε έναν περιέκτη με ένα από τα συμβατά διαλύματα για ενδοφλέβια έγχυση.

Παρασκευή των διαλυμάτων κεφεπίμης

Δοσολογία και οδός χορήγησης	Όγκος διαλύτη που προστίθεται (ml)	Κατά προσέγγιση διαθέσιμος όγκος του φιαλιδίου (ml)	Κατά προσέγγιση συγκέντρωση της κεφεπίμης (mg/ml)
I.V.			
1 g φιαλίδιο	10	11.4	90
2 g φιαλίδιο	10	12.8	160

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υλικό απόρριψης πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fresenius Kabi Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 354
153 41 Αγία Παρασκευή
Τηλ: +30 210 6542909
Fax: +30 210 6548909
e-mail: FKHinfo@fresenius-kabi.com

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:

Innopro Healthcare Ltd
Τηλ. 00357 22483000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EL: Cefepime/Kabi 1g: 93632/14/2-6-2016
Cefepime/Kabi 2g: 44573/2-6-2016

CY:Cefepime/Kabi 1g: 21099
Cefepime/Kabi 2g: 21100

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

EL: 14-1-2011 /2-6-2016
CY: 2-11-2011 / 16/07/2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

EL: 02-06-2016
CY: 16/07/2018