

2011-01-18

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maxipime, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zawartość 1 fiolki produktu Maxipime

Skład proszku	fiolka 500 mg
Cefepim (w postaci dichlorowodoru jednowodnego)	500 mg
L-arginina (substancja pomocnicza)	q.s. w celu uzyskania (po rozpuszczeniu proszku) pH roztworu o wartości 4,7

Produkt Maxipime jest jałową mieszaniną jednowodnego dichlorowodoru cefepimu (*Cefepimum*) i L-argininy. L-arginina jest dodawana w ilości 725 mg/g cefepimu w celu utrzymania pH gotowego roztworu w granicach 4,0-6,0.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek jest biały lub żółtawy, jego roztwory mogą różnić się zabarwieniem: od bezbarwnego do bursztynowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

U dorosłych produkt Maxipime jest wskazany do leczenia niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli) wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*,
- zakażenia układu moczowego (niepowikłane i powikłane, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę) i *Streptococcus pyogenes*,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej (w tym zapalenie otrzewnej i zapalenie dróg żółciowych) wywołane przez *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,
- zakażenia w obrębie miednicy mniejszej wywołane przez pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,

- posocznica wywołana przez *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę),
- gorączka u chorych z neutropenią (leczenie empiryczne); monoterapia cefepimem jest wskazana w empirycznym leczeniu gorączki u chorych z neutropenią. U pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów, u których chorobą podstawową jest niedociśnienie lub nowotwory układu krwiotwórczego lub przebyli ostatnio zabieg przeszczepienia szpiku kostnego, lub mają ciężką lub długotrwałą neutropenię) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii.

Produkt Maxipime jest także wskazany w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej.

Dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy

U dzieci produkt Maxipime jest wskazany do leczenia niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- zapalenie płuc wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*,
- zakażenia układu moczowego (niepowikłane i powikłane, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę) i *Streptococcus pyogenes*,
- posocznica wywołana przez *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę),
- empiryczne leczenie gorączki u chorych z neutropenią; monoterapia cefepimem jest wskazana w empirycznym leczeniu gorączki u chorych z neutropenią. U pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów, u których chorobą podstawową jest niedociśnienie lub nowotwory układu krwiotwórczego lub przebyli ostatnio zabieg przeszczepienia szpiku kostnego, lub mają ciężką lub długotrwałą neutropenię) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii;
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Kiedy jest to możliwe, należy wykonać odpowiednie posiewy bakteryjne i przeprowadzić testy określające wrażliwość drobnoustroju chorobotwórczego na cefepim. Empiryczne leczenie produktem Maxipime można rozpocząć przed uzyskaniem wyników badania mikrobiologicznego, jednak zależnie od tych wyników należy w razie konieczności odpowiednio zmodyfikować antybiotykoterapię.

Ze względu na szeroki zakres działania bakteriobójczego, obejmujący bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, produkt Maxipime może być zastosowany w monoterapii przed rozpoznaniem drobnoustroju chorobotwórczego. U pacjentów zagrożonych zakażeniami mieszaną florą bakteryjną tlenową i beztlenową, w tym zakażeniami z możliwym udziałem bakterii niewrażliwych na cefepim, zaleca się jednocześnie rozpoczęcie terapii lekiem działającym na bakterie beztlenowe, nim dojdzie do identyfikacji drobnoustrojów, które wywołały zakażenie. Niezwłocznie po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych należy zdecydować czy istnieje konieczność kontynuowania leczenia skojarzonego cefepimem z innym lekiem przeciwbakteryjnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Maxipime może być podawany dożylnie lub domięśniowo. Wybór dawkowania oraz drogi podawania zależy od wrażliwości drobnoustroju chorobotwórczego, nasilenia zakażenia, wydolności nerek i ogólnego stanu pacjenta.

Dawkowanie u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg

W Tabeli 1. podano zalecenia dotyczące dawkowania produktu Maxipime u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg, z prawidłową czynnością nerek.

Tabela 1.

Zalecane dawkowanie cefepimu u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg, z prawidłową czynnością nerek*

Rodzaj zakażenia	Wielkość pojedynczej dawki i droga podawania	Częstość podawania
Lekkie i umiarkowanie ciężkie zakażenia układu moczowego	500 mg do 1 g <i>iv.</i> lub <i>im.</i>	co 12 godz.
Inne lekkie i umiarkowanie ciężkie zakażenia	1 g <i>iv.</i> lub <i>im.</i>	co 12 godz.
Zakażenia ciężkie	2 g <i>iv.</i>	co 12 godz.
Zakażenia bardzo ciężkie lub zagrażające życiu	2 g <i>iv.</i>	co 8 godz.

* Zazwyczaj leczenie trwa 7 do 10 dni. Bardziej nasilone infekcje mogą wymagać dłuższego leczenia. Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej trwa zwykle 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Zapobieganie zakażeniom u dorosłych pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym

Zaleca się następujące dawkowanie w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej:

Jednorazowo dożylnie 2 g cefepimu w postaci 30-minutowej infuzji, rozpoczynającej się na 60 minut przed zabiegiem chirurgicznym (patrz punkt 4.2). Niezwłocznie po zakończeniu infuzji produktu Maxipime należy podać jednorazowo dożylnie 500 mg metronidazolu. Roztwór metronidazolu należy przygotować i podać zgodnie z ulotką informacyjną dołączoną do opakowania. Nie należy mieszać produktu Maxipime i metronidazolu w tym samym pojemniku, aby uniknąć niezgodności (patrz punkt 6.2); przed infuzją metronidazolu zaleca się przepłukanie rurki infuzyjnej odpowiednim (zgodnym) płynem.

- Po 12 godzinach należy powtórzyć dawkę produktu Maxipime, a następnie metronidazolu, jeśli zabieg chirurgiczny trwa dłużej niż 12 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy z prawidłową czynnością nerek

Zwykle zalecane dawkowanie

Zapalenie płuc, zakażenia układu moczowego, zakażenia skóry i tkanek miękkich

Pacjentom powyżej 2 miesięcy życia i o masie ciała ≤40 kg: 50 mg/ kg mc. co 12 godzin przez 10 dni. W bardziej nasilonych infekcjach schemat dawkowania może być zastosowany co 8 godzin.

Posocznica, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej

Pacjentom w wieku powyżej 2 miesięcy i o masie ciała ≤ 40 kg podaje się zwykle dawkę 50 mg/kg mc. co 8 godzin przez 7 do 10 dni.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej dwóch miesięcy życia nie zostały ustalone.

U dzieci o masie ciała >40 kg stosuje się dawkowanie cefepimu takie, jak u dorosłych (patrz Tabela 1.). Dawki cefepimu stosowane u dzieci nie powinny przekraczać maksymalnych dawek zalecanych u dorosłych (tj. 2 g co 8 godzin). Doświadczenie z domięśniowym podawaniem produktu Maxipime dzieciom jest ograniczone.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek należy dostosować dawkę cefepimu do stopnia spowolnienia eliminacji nerkowej. Zalecana dawka początkowa cefepimu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, od lekkiego do umiarkowanego, jest taka sama jak u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast dawki podtrzymujące ustala się według zasad podanych w Tabeli 2.

Tabela 2.

Zasady dawkowania podtrzymującego cefepimu u dorosłych z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecane dawkowanie podtrzymujące (w zależności od dawkowania zalecanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek)			
>50	nie ma konieczności zmiany dawkowania			
	500 mg co 12 godz.	1 g co 12 godz.	2 g co 12 godz.	2 g co 8 godz.
30–50	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.	2 g co 24 godz.	2 g co 12 godz.
11–29	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.	2 g co 24 godz.
≤ 10	250 mg co 24 godz.	250 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.
Pacjenci hemodializowani*	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.

* Jak wynika z danych farmakokinetycznych, niezbędne jest zmniejszenie dawek w tej grupie pacjentów.

Należy zastosować następujące dawki cefepimu u pacjentów poddawanych równocześnie hemodializie: dawka nasycająca 1 g cefepimu w pierwszej dobie terapii i 500 mg na dobę w następnych dniach we wszystkich rodzajach zakażeń, z wyjątkiem gorączki u chorych z neutropenią, w której dawka wynosi 1 g na dobę. W dni dializ cefepim należy podawać po zabiegu hemodializy, w miarę możliwości o tej samej porze każdego dnia.

W przypadkach, w których możliwe jest jedynie oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, jej klirens można wyliczyć z równania Cockrofta i Gaulta. Wyliczone wartości klirensu kreatyniny powinny odzwierciedlać czynność nerek w stanie stacjonarnym:

$$\text{Mężczyźni: klirens kreatyniny [ml/min]} = \frac{\text{masa ciała [kg]} \times (140 - \text{wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

Kobiety: wartość klirensu kreatyniny wyliczoną ze wzoru dla mężczyzn należy pomnożyć przez 0,85

Pacjenci dializowani

- U pacjentów hemodializowanych w czasie 3 godzin dializy zostaje usunięte około 68% całkowitej ilości cefepimu znajdującego się w organizmie na początku dializy.

- U pacjentów poddanych ciągłej dializie otrzewnowej prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych, cefepim może być podawany w dawkach jednorazowych takich, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (tj. 500 mg, 1 g lub 2 g, w zależności od nasilenia zakażenia), przy czym odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 48 godzin.

Dawkowanie u dzieci z zaburzoną czynnością nerek

U dzieci cefepim jest wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2) i dlatego konieczna jest u nich modyfikacja dawkowania produktu Maxipime. Obowiązują tu te same zasady zmniejszania dawek i (lub) wydłużania odstępów między nimi, które podano w Tabeli 2. Jeżeli dostępne są tylko wyniki oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny można wyliczyć jedną z podanych metod:

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{0,55 \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{0,52 \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}} - 3,6$$

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania cefepimu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Sposób przygotowania roztworów do wstrzykiwań - patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Maxipime jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na cefepim lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki β -laktamowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując antybiotyki u pacjentów z jakąkolwiek postacią alergii, a zwłaszcza alergią na leki. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu produktu Maxipime należy przerwać jego stosowanie i wdrożyć odpowiednie leczenie. W razie wystąpienia silnych odczynów alergicznych może być konieczne podanie adrenaliny i zastosowanie innych działań podtrzymujących czynności życiowe.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie produktu Maxipime może przyczyniać się do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych na cefepim. W przypadkach nadkażeń takimi drobnoustrojami należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Donoszono, że biegunka związana z występowaniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea – CDAD) występowała podczas stosowania niemal każdego antybiotyku, w tym także Maxipime, i może różnić się ciężkością od lekkiej biegunki do zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego. U pacjentów, u których w trakcie antybiotykoterapii występuje biegunka, należy brać pod uwagę możliwość rozwoju CDAD. Konieczny jest staranny wywiad medyczny, ponieważ były doniesienia o występowaniu CDAD nawet po dwóch miesiącach po podaniu środków przeciwbakteryjnych. Jeśli podejrzewa się CDAD należy odstawić Maxipime, a w razie konieczności - wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub innymi stanami, które mogą osłabiać czynność nerek, dawkowanie produktu Maxipime należy dostosować odpowiednio w celu wyrównania powolniejszego tempa wydalania przez nerki. Dawki podtrzymujące cefepimu należy zmniejszyć u pacjentów z niewydolnością nerek lub z innymi stanami mogącymi osłabiać czynność nerek, ponieważ u tych pacjentów po podaniu zwykle stosowanych dawek mogą występować wysokie stężenia antybiotyku w surowicy oraz przedłużony okres półtrwania. Dalsze dawkowanie należy określić w zależności od stopnia wydolności nerek, nasilenia zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów (patrz punkt 4.2 i 5.2). W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano następujące przypadki ciężkich działań niepożądanych: przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), skurcze miokloniczne, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Większość tych działań niepożądanych wystąpiła u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, otrzymujących produkt Maxipime w dawkach przekraczających dawki zalecane w Tabeli 2. W większości objawy neurotoksyczności ustępowały po zaprzestaniu podawania cefepimu i (lub) po hemodializie, jednak w kilku przypadkach zakończyły się zgonem.

Jeśli produkt Maxipime jest stosowany jednocześnie z innymi lekami mogącymi działać nefrotoksycznie (np. antybiotykami aminoglikozydowymi lub silnie działającymi lekami moczopędnymi), należy uważnie kontrolować czynność nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z ponad 6 400 dorosłych pacjentów przyjmujących produkt Maxipime w badaniach klinicznych, 35% przekroczyło 65 lat, a 16% przekroczyło 75 lat.

W badaniach klinicznych skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku, otrzymujących dawki zalecane dla dorosłych, były porównywalne do skuteczności i bezpieczeństwa tego antybiotyku u dorosłych z pozostałych grup wiekowych nieobciążonych niewydolnością nerkową. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy niż u młodszych osób. Dostosowanie dawkowania produktu Maxipime jest zalecane w przypadku zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Cefepim jest wydalany przede wszystkim przez nerki, dlatego ryzyko wystąpienia toksyczności tego leku jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Należy zachować ostrożność w doborze dawek oraz monitorować czynność nerek u osób w podeszłym wieku, u których częściej obserwuje się osłabioną czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Ciężkie objawy niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), skurcze miokloniczne, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek, występowały u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością nerek, otrzymujących zwykle stosowane dawki cefepimu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.5 Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących produkt Maxipime dwa razy na dobę, opisywano występowanie dodatnich wyników testów Coombs'a, bez hemolizy.

Podczas leczenia produktem Maxipime mogą występować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu. Z tego powodu zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu z wykorzystaniem oksydazy glukozowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania wpływu cefepimu na rozrodczość prowadzone na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów zaburzenia zdolności reprodukcyjnych lub szkodliwego oddziaływania na płód; brak jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w tym zakresie, prowadzonych u kobiet ciężarnych. Dlatego produkt Maxipime może być stosowany w czasie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Cefepim przenika do mleka matek w bardzo małych ilościach. Należy zachować ostrożność stosując produkt Maxipime u kobiet karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu Maxipime na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przeprowadzonych badaniach klinicznych (N = 5598) najczęściej występowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane zaklasyfikowane jako związane, prawdopodobnie związane lub przypuszczalnie związane z podawaniem produktu Maxipime wymieniono poniżej.

Do działań niepożądanych występujących z częstością od >0,1% do 1% (o ile nie podano inaczej) należały:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: reakcje nadwrażliwości - wysypka (1,8%), świąd, pokrzywka; rumień;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, kandydoza jamy ustnej, biegunka (1,2%), zapalenie jelita grubego (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego);
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego: bóle głowy;
- inne: gorączka, zapalenie pochwy.

Do działań niepożądanych występujących z częstością 0,05% do 0,1% należały: ból brzucha, zaparcie, rozszerzenie naczyń krwionośnych, duszność, zawroty głowy, parestezje, świąd narządów płciowych, zaburzenia smaku, dreszcze, niespecyficzne kandydozy.

Do klinicznie istotnych działań niepożądanych występujących z częstością <0,05% należały: reakcje anafilaktyczne i drgawki.

Reakcje miejscowe w miejscu podania infuzji dożylniej występowały u 5,2% pacjentów i obejmowały zapalenie żył (2,9%) i inne stany zapalne (0,1%). Produkt Maxipime był bardzo dobrze tolerowany po podawaniu domięśniowym; odczyny zapalne lub ból w miejscu wstrzyknięcia występowały u 2,6% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa produktu Maxipime u niemowląt i dzieci jest podobny do opisywanego u dorosłych. W badaniach klinicznych najczęściej opisywanym objawem niepożądanym przypisywanym produktowi Maxipime była wysypka.

W czasie badań prowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko donoszono o przypadkach agranulocytozy.

Tak jak w przypadku innych leków z tej grupy, opisywano występowanie encefalopatii (zaburzenia świadomości, w tym dezorientację, omamy, stupor i śpiączkę), drgawek, skurczów mioklonicznych i (lub) niewydolności nerek. Większość spośród tych reakcji występowała u pacjentów z zaburzoną

czynnością nerek, którym podawano produkt Maxipime w dawkach przekraczających zalecane dawki (patrz punkt 4.4).

Jak w przypadku innych cefalosporyn, notowano przypadki reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząs anafilaktyczny, przemijającą leukopenię, neutropenię, agranulocytozę i trombocytopenię.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u pacjentów z początkowymi prawidłowymi wynikami tych badań, były przemijające. Do najczęściej opisywanych nieprawidłowości, występujących z częstością od 1% do 2% (o ile nie podano inaczej), należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,6%), aminotransferazy asparaginianowej (2,5%), alkalicznej fosfatazy, zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny, niedokrwistość, eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny (2,8%) i dodatni wynik testu Coombs'a bez hemolizy (18,7%). Obserwowano także przemijające zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i (lub) kreatyniny w surowicy oraz przemijającą trombocytopenię (u 0,5% do 1% pacjentów). Notowano również przemijającą leukopenię i neutropenię (<0,5%).

Stosując antybiotyki z grupy cefalosporyn, opisywano następujące objawy niepożądane i zmiany wyników badań laboratoryjnych: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, niewydolność nerek, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistość hemolityczną, krwawienia oraz fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń stężenia glukozy w moczu.

4.9 Przedawkowanie

W ciężkich przypadkach przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, zastosowanie hemodializy umożliwia usunięcie cefepimu z organizmu. Dializa otrzewnowa nie jest w tym przypadku skuteczna. Przypadkowe przedawkowanie występowało po podaniu dużych dawek pacjentom z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny czwartej generacji; ATC: J 01 DE 01

Cefepim działa bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej. Charakteryzuje się szerokim zakresem działania bakteriobójczego na drobnoustroje Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w tym także na większość szczepów opornych na aminoglikozydy i cefalosporyny trzeciej generacji.

Cefepim działa na większość szczepów drobnoustrojów wymienionych poniżej.

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),
Staphylococcus epidermidis (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),
inne gronkowce (w tym *S. hominis* i *S. saprophyticus*),
Streptococcus pyogenes (paciorkowce grupy A),
Streptococcus agalactiae (paciorkowce grupy B),
Streptococcus pneumoniae (w tym szczepy średnio oporne na penicylinę, o wartościach MIC w zakresie 0,1 do 1,0 $\mu\text{g/ml}$),
inne paciorkowce β -hemolizujące (grupy C, G, F), *S. bovis* (grupa D), paciorkowce zieleniące.

Uwaga. Większość szczepów enterokoków, np. *Enterococcus faecalis* i metycylinoopornych gronkowców wykazuje oporność na wiele cefalosporyn, w tym także na cefepim.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne:

rodzaj *Pseudomonas* (w tym *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*),
Escherichia coli,
rodzaj *Klebsiella* (w tym *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*),
rodzaj *Enterobacter* (w tym *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*),
rodzaj *Proteus* (w tym *P. mirabilis*, *P. vulgaris*),
Acinetobacter calcoaceticus (podgatunki *anitratus*, *lwoffii*),
Aeromonas hydrophila,
rodzaj *Capnocytophaga*,
rodzaj *Citrobacter* (w tym *C. diversus*, *C. freundii*),
Campylobacter jejuni,
Gardnerella vaginalis,
Haemophilus ducreyi,
Haemophilus influenzae (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę)
Haemophilus parainfluenzae,
Hafnia alvei,
rodzaj *Legionella*,
Morganella morganii,
Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*, w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),
Neisseria gonorrhoeae (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę)
Neisseria meningitidis,
Pantoea agglomerans (poprzednia nazwa *Enterobacter agglomerans*)
rodzaj *Providencia* (w tym *P. rettgeri*, *P. stuartii*),
rodzaj *Salmonella*,
Serratia (w tym *S. marcescens*, *S. liquefaciens*),
rodzaj *Shigella*,
Yersinia enterocolitica.

Uwaga. Cefepim nie działa na większość szczepów *Stenotrophomonas maltophilia* (poprzednia nazwa *Xanthomonas maltophilia* i *Pseudomonas maltophilia*).

Bakterie beztlenowe:

rodzaj *Bacteroides*,
Clostridium perfringens,
rodzaj *Fusobacterium*,
rodzaj *Mobiluncus*,
rodzaj *Peptostreptococcus*,
Prevotella melaninogenica (poprzednia nazwa *Bacteroides melaninogenicus*),
rodzaj *Veillonella*.

Uwaga. Cefepim nie działa na *Bacteroides fragilis* i *Clostridium difficile*.

METODY OCENY WRAŻLIWOŚCI BAKTERII NA CEFEPIM

Metody dyfuzyjne

Wyniki badań laboratoryjnych z użyciem standaryzowanych krążków zawierających 30 μ g cefepimu, prowadzonych zgodnie z wytycznymi National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), powinny być interpretowane według poniżej przedstawionych zasad:

Drobnoustroj	Strefa zahamowania [mm]		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Drobnoustroje inne niż <i>Haemophilus spp.*</i> i <i>S. pneumoniae*</i>	≥18	15–17	≤14
<i>Haemophilus spp.*</i>	≥26	–*	–*

* UWAGA. Wrażliwość wyizolowanych szczepów zaznaczonych gatunków bakterii powinna być badana specjalistycznymi metodami. W przypadku szczepów *Haemophilus spp.* strefę zahamowania <26 mm należy traktować jako wynik wątpliwy, nakazujący przeprowadzenie dalszych badań wrażliwości. Wrażliwość izolowanych szczepów *S. pneumoniae* należy badać stosując krążki zawierające 1 µg oksacyliny; szczepy wykazujące strefę zahamowania ≥20 mm mogą być traktowane jako wrażliwe na cefepim.

Termin “wrażliwy” wskazuje, że wzrost drobnoustroju chorobotwórczego będzie prawdopodobnie hamowany przez stężenia leku osiągnięte we krwi. Termin “średnio wrażliwy” wskazuje, że drobnoustroj chorobotwórczy powinien być wrażliwy na antybiotyk, jeśli stosuje się duże dawki lub gdy zakażenie obejmuje tkanki i płyny ustrojowe, w których osiągnięte są duże stężenia antybiotyku (np. płyn śródmiąższowy i mocz). Określenie “oporny” wskazuje, że stężenia, jakie antybiotyk uzyskuje w tkankach, nie dają szansy na zahamowanie wzrostu drobnoustroju chorobotwórczego i należy zastosować inne leczenie.

Badanie wrażliwości drobnoustrojów z użyciem krążków zawierających cefepim jest uzasadnione faktem, iż wykazano, że antybiotyk ten działa *in vitro* na wiele szczepów wykazujących oporność przy zastosowaniu krążków z innymi antybiotykami β-laktamowymi. Krążków zawierających cefepim nie należy używać do oznaczania wrażliwości drobnoustrojów na inne cefalosporyny. Zgodnie ze standaryzowanymi procedurami kontroli jakości badań, do oznaczania lekooporności należy używać szczepów kontrolnych.

Metody rozcieńczeniowe

Wartości MIC uzyskiwane w standaryzowanych metodach rozcieńczeniowych lub w metodach równoważnych (np. E-testTM), należy interpretować według poniżej przedstawionych zasad:

Drobnoustroj	MIC [µg/ ml]		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Drobnoustroje inne niż <i>Haemophilus spp.*</i> i <i>S. pneumoniae*</i>	≤8	16	>32
<i>Haemophilus spp.*</i>	≤2	–*	–*
<i>Streptococcus pneumoniae*</i>	≤0,5	1*	≥2

* UWAGA. Wrażliwość wyizolowanych szczepów zaznaczonych gatunków bakterii powinna być badana specjalistycznymi metodami. W przypadku szczepów *Haemophilus spp.* wartości MIC powyżej 2 µg/ml należy traktować jako wynik wątpliwy, nakazujący przeprowadzenie dalszych badań wrażliwości. Jeżeli izolowany szczep *S. pneumoniae* nie pochodzi od pacjenta z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, to zakażenie spowodowane pneumokokami średnio wrażliwymi według wartości MIC, może reagować na leczenie cefepimem.

W metodach rozcieńczeniowych, podobnie jak w metodach dyfuzyjnych, należy stosować szczepy kontrolne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

W Tabeli 3. podano średnie wartości stężeń cefepimu w osoczu w zależności od czasu, u zdrowych, dorosłych mężczyzn, którym podano jednorazowo 500 mg, 1 g i 2 g cefepimu w 30-minutowej infuzji dożylniej lub wstrzyknięciu domięśniowym (wchłanianie cefepimu po podaniu domięśniowym jest całkowite).

W Tabeli 4. podano wartości średnich stężeń cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych, oznaczanych po podaniu tych samych dawek leku.

Tabela 3. Średnie stężenia cefepimu w osoczu u zdrowych mężczyzn [$\mu\text{g/ml}$]

Dawka cefepimu	Czas pobrania próbki					
	0,5 godz.	1 godz.	2 godz.	4 godz.	8 godz.	12 godz.
500 mg <i>iv.</i>	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g <i>iv.</i>	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g <i>iv.</i>	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg <i>im.</i>	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g <i>im.</i>	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g <i>im.</i>	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Tabela 4. Średnie stężenia cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych u zdrowych mężczyzn [$\mu\text{g/ml}$]

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka (podanie dożylne)	Średni czas pobrania próbki od momentu podania leku [godz.]	Średnie stężenie w tkance [$\mu\text{g/g}$] lub płynie ustrojowym [$\mu\text{g/ml}$]
Mocz	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Żółć	2 g	9,4	17,8
Płyn otrzewnowy	2 g	4,4	18,3
Płyn wysiękowy	2 g	1,5	81,4
Błona śluzowa oskrzeli	2 g	4,8	24,1
Płwocina	2 g	4,0	7,4
Gruczoł krokowy	2 g	1,0	31,5
Wyrostek robaczkowy	2 g	5,7	5,2
Pęcherzyk żółciowy	2 g	8,9	11,9

Cefepim jest metabolizowany do N-metylopirolidyny, która następnie ulega szybkiemu przekształceniu do N-tlenku. Z moczem wydalą się około 85% podanej dawki cefepimu; w postaci niezmienionej występuje on w dużych stężeniach w moczu. Mniej niż 1% podanej dawki wydalone jest z moczem jako N-metylopirolidyna, 6,8% jako jej N-tlenek i 2,5% jako epimer cefepimu. Wiązanie cefepimu z białkami wynosi około 16,4% i jest niezależne od stężenia leku w surowicy.

Średni okres półtrwania cefepimu po podaniu dawek w zakresie od 250 mg do 2 g wynosi około 2 godziny. U zdrowych ochotników otrzymujących dożylnie dawki do 2 g co 8 godzin przez okres 9 dni nie stwierdzano kumulacji leku w organizmie.

Całkowity klirens cefepimu wynosi średnio 120 ml/min. Średni klirens nerkowy cefepimu wynosi 110 ml/min, co wskazuje, że lek wydalany jest prawie wyłącznie przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego.

Podeszły wiek

U zdrowych ochotników w wieku ≥ 65 lat, którym podawano dożylnie pojedynczą dawkę 1 g produktu Maxipime, stwierdzono większe wartości AUC i zmniejszony klirens nerkowy cefepimu w porównaniu z młodszymi ochotnikami. U pacjentów w podeszłym wieku z osłabioną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawkowania cefepimu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka cefepimu u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby, którym podawano jednorazowo 1 g leku, pozostawała niezmieniona. Farmakokinetyka cefepimu nie zmieniała się w klinicznie istotnym stopniu także u pacjentów z mukowiscydozą; u tych pacjentów nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Maxipime.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, okres półtrwania cefepimu wydłuża się, z zachowaniem liniowej zależności między klirensiem całkowitym a klirensiem kreatyniny. Zależność ta stanowi podstawę do wyznaczania dawkowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). Średni okres półtrwania cefepimu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wynosi 13 godzin u pacjentów hemodializowanych i 19 godzin u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę cefepimu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u pacjentów w wieku od 2,1 miesiący do 11,2 lat, stosując dawkę 50 mg/kg mc. w infuzjach dożylnych lub we wstrzyknięciach domięśniowych; dawki wielokrotne podawano co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin. Średnie stężenia cefepimu w osoczu, obserwowane w stanie stacjonarnym uzyskiwanym po wielokrotnym podawaniu dożylnym, były podobne do osiągniętych po pierwszej dawce; po podawaniu wielokrotnym obserwowano znikomą kumulację leku.

Po domięśniowym podawaniu cefepimu, średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte w stanie stacjonarnym wynosiło 68 $\mu\text{g/ml}$ i występowało średnio po 0,75 godziny od podania. Najniższe średnie stężenie cefepimu w stanie stacjonarnym podczas podawania domięśniowego wynosiło po 8 godzinach od podania 6 $\mu\text{g/ml}$. Dostępność biologiczna cefepimu po podaniu domięśniowym wynosiła średnio 82%.

Inne parametry farmakokinetyczne cefepimu wyznaczone u niemowląt i dzieci nie różniły się od siebie po podaniu pierwszej dawki leku oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego, niezależnie od stosowanego schematu dawkowania, tj. co 12 lub 8 godzin. Nie stwierdzono także różnic w farmakokinetyce leku w zależności od wieku lub płci. Po jednorazowym podaniu dożylnym, klirens całkowity cefepimu wynosił średnio 3,3 ml/min/kg, a średnia objętość dystrybucji wynosiła 0,3 l/kg. Średni okres półtrwania wynosił 1,7 godziny. Z moczem wydalało się w stanie niezmienionym średnio 60,4% dawki, a klirens nerkowy był podstawową drogą eliminacji i wynosił średnio 2,0 ml/min/kg.

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu Maxipime u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Z danych farmakokinetycznych uzyskanych w grupie pacjentów w wieku powyżej

2 miesięcy wynika, że dla dzieci od 1 do 2 miesięcy życia można rozważać dawkę 30 mg/kg mc. co 12 lub 8 godzin. Obie dawki, tj. 50 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku powyżej 2 miesięcy życia i 30 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku do 2 miesięcy, są porównywalne do dawki 2 g podawanej dorosłym.

Ewentualne podawanie produktu Maxipime pacjentom w 1. i 2. miesiącu życia należy starannie monitorować.

Stężenia cefepimu uzyskiwane w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu ze stężeniami w osoczu przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Średnie stężenia cefepimu w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz proporcje tych stężeń u niemowląt i dzieci* (w nawiasach podano odchylenia standardowe)

Czas pobrania próbki [godz.]	N	Stężenie w osoczu [$\mu\text{g/ml}$]	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym [$\mu\text{g/ml}$]	Stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu
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)

* Pacjenci w wieku od 3,1 miesiący do 12,0 lat, średnio 2,6 (3,0) roku. Pacjenci z podejrzeniem zakażenia ośrodkowego układu nerwowego byli leczeni cefepimem w dawce 50 mg/kg mc., podawanej w 5–20 minutowej infuzji dożylniej co 8 godzin. Próbkę osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego pobierano od wybranych pacjentów po zakończeniu infuzji, w 2. lub 3. dniu leczenia cefepimem.

Poprawę kliniczną obserwowano u pacjentów z mukowiscydozą (n=24, średnia wieku 15 lat, zakres wiekowy 5–47 lat), leczonych produktem Maxipime z powodu ostrych zakażeń płuc. W tej grupie pacjentów antybiotykoterapia może jednak nie doprowadzić do eradykacji drobnoustrojów. Nie obserwowano klinicznie znaczących zmian w farmakokinetyce cefepimu u pacjentów z mukowiscydozą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, wpływ na płodność

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, ukierunkowanych na ocenę ryzyka rakotwórczego działania cefepimu, jednak wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cefepim nie jest genotoksyczny. Standardowe badania na szczurach wykazały, że cefepim nie ma wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina w ilości 725 mg/g cefepimu w celu utrzymania pH gotowego roztworu w granicach 4,0 - 6,0.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Maxipime nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce ani w tym samym worku infuzyjnym.

Zgodność z płynami infuzyjnymi

Podawanie dożylnie

Produkt Maxipime w zakresie stężeń od 1 do 40 mg/ml jest zgodny z następującymi płynami do podawania dożylnego: 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% i 10% roztworem glukozy, roztworem mleczanu sodu do wstrzykiwań M/6, 5% roztworem glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu, roztworem Ringera z mleczanami w 5% roztworze glukozy.

Tabela 6.

Zgodność i trwałość roztworów produktu Maxipime z innymi lekami i płynami do infuzji.

Stężenie cefepimu	Produkt dodawany i jego stężenie	Roztwór do infuzji dożylniej	Okres trwałości roztworu	
			w temp. pokojowej, bez ochrony przed światłem	w lodówce
40 mg/ml	Amikacyna 6 mg/ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
40 mg/ml	Ampicylina 1 mg/ml	5% roztwór glukozy	8 godz.	8 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 10 mg/ml	5% roztwór glukozy	2 godz.	8 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 1 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	24 godz.	48 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 10 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	8 godz.	48 godz.
4 mg/ml	Ampicylina 40 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	8 godz.	8 godz.
4–40 mg/ml	Klindamycyna 0,25 – 6 mg/ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Heparyna 10 – 50 j./ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Chlorek potasu 10 – 40 mEq/l	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Teofilina 0,8 mg/ml	5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni

Ze względu na niezgodność fizyczną lub chemiczną roztworów produktu Maxipime (podobnie jak większości innych antybiotyków β -laktamowych), nie należy mieszać z roztworami metronidazolu, wankomycyny, gentamycyny, siarczanu tobramycyny lub siarczanu netylmycyny. Jeżeli wskazane jest jednoczesne stosowanie z wymienionymi powyżej antybiotykami, każdy z tych antybiotyków może być podawany oddzielnie.

Podawanie domięśniowe

Roztwory produktu Maxipime, przygotowane według zaleceń podanych w Tabeli 7., są trwałe przez 24 godziny.

Produkt Maxipime wykazuje zgodność z następującymi rozpuszczalnikami: jałową wodą do wstrzykiwań, 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% roztworem glukozy, wodą do wstrzykiwań z dodatkiem parabenów lub alkoholu benzylowego, 0,5% lub 1% roztworem chlorowodoru lidokainy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Roztwory produktu Maxipime do podawania dożylnego, przygotowane po zmieszaniu leku z płynami, z którymi wykazuje zgodność (patrz punkt 6.2), są trwałe przez 24 godziny w kontrolowanej temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub przez 7 dni przechowywane w lodówce (2°C–8°C). Roztwory produktu Maxipime do podawania domięśniowego, przygotowane według zaleceń podanych w Tabeli 7., są trwałe przez 24 godziny. W kontrolowanej temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub przez 7 dni przechowywane w lodówce (2°C–8°C) są trwałe, jeśli zastosowano rozpuszczalnik, z którym produkt wykazuje zgodność (patrz punkt 6.2).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt w postaci proszku należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze do 30°C, chronić od światła.

Przechowywanie roztworów: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka szklana zabezpieczona kapslem, w tekturowym pudełku; fiolka zawiera proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ilości odpowiadającej 500 mg cefepimu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Uwaga. Roztwory produktów leczniczych stosowanych parenteralnie należy przed podaniem pacjentowi obejrzeć, czy nie zawierają cząstek stałych. Roztwory zawierające stałe cząstki nie nadają się do podania.

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, roztwory produktu Maxipime mogą ciemnieć do zabarwienia żółtego lub bursztynowego, co nie ma wpływu na aktywność leku.

Tabela 7. Zasady przygotowania roztworów produktu Maxipime

Droga podawania i dawka	Zalecana objętość rozpuszczalnika [ml]	Przybliżona objętość otrzymanego roztworu [ml]	Przybliżone stężenie cefepimu [mg/ml]
Podanie dożylne			
500 mg	5	5,7	90
1 g	10	11,4	90
2 g	10	12,8	160
Podanie domięśniowe			
500 mg	1,5	2,2	230
1 g	3,0	4,4	230

Podawanie dożylnie

Dożylną drogę podawania cefepimu zaleca się u pacjentów z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zakażeniami, zwłaszcza w przypadkach z ryzykiem wystąpienia wstrząsu.

Przed **bezpośrednim dożylnym podaniem**, produkt Maxipime należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań, 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 7. Roztwór leku należy powoli podawać bezpośrednio do żyły przez 3-5 minut lub poprzez zestaw do infuzji, podczas dożylnego podawania pacjentowi odpowiedniego płynu (patrz punkt 6.2: "Zgodność z płynami infuzyjnymi").

W celu podania produktu Maxipime w dawce 500 mg, 1 g lub 2 g w **infuzji dożylniej**, zawartość fiolki należy rozpuścić tak jak opisano powyżej w celu przygotowania iniekcji do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego, a następnie uzyskany roztwór rozcieńczyć odpowiednią ilością zgodnego z nim płynu infuzyjnego. Czas trwania infuzji dożylny powinien wynosić około 30 minut.

Podawanie domięśniowe

Produkt Maxipime należy rozpuścić w jednym z płynów: jałowej wodzie do wstrzykiwań, 0,9% roztworze chlorku sodu, 5% roztworze glukozy lub wodzie do wstrzykiwań z dodatkiem parabenów lub alkoholu benzylowego. Tak przygotowany roztwór należy wstrzykiwać głęboko domięśniowo w duży mięsień (np. górny zewnętrzny kwadrat mięśnia pośladkowego wielkiego *gluteus maximus*).

W badaniach farmakokinetycznych podawano w jedno miejsce do 1 g cefepimu (<3,1 ml roztworu); maksymalną dawkę domięśniową (2 g/6,2 ml) podawano w dwa miejsca.

Produkt Maxipime może być rozpuszczany w 0,5% lub 1,0% roztworach chlorowodoru lidokainy, jednak dodatek środka miejscowo znieczulającego zazwyczaj nie jest konieczny, gdyż domięśniowe wstrzykiwanie leku jest bezbolesne lub powoduje niewielki ból.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7461

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17.12.1997 / 16.01.2003 / 22.10.2004 / 27.12.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -03- 2 2

2011-01-18

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maxipime, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zawartość 1 fiolki produktu Maxipime

Skład proszku	fiolka 1 g
Cefepim (w postaci dichlorowodoru jednowodnego)	1 g
L-arginina (substancja pomocnicza)	q.s. w celu uzyskania (po rozpuszczeniu proszku) pH roztworu o wartości 4,7

Produkt Maxipime jest jałową mieszaniną jednowodnego dichlorowodoru cefepimu (*Cefepimum*) i L-argininy. L-arginina jest dodawana w ilości 725 mg/g cefepimu w celu utrzymania pH gotowego roztworu w granicach 4,0-6,0.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek jest biały lub żółtawy, jego roztwory mogą różnić się zabarwieniem: od bezbarwnego do bursztynowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

U dorosłych produkt Maxipime jest wskazany do leczenia niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli) wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*,
- zakażenia układu moczowego (niepowikłane i powikłane, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę) i *Streptococcus pyogenes*,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej (w tym zapalenie otrzewnej i zapalenie dróg żółciowych) wywołane przez *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,
- zakażenia w obrębie miednicy mniejszej wywołane przez pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,

- posocznica wywołana przez *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę),
- gorączka u chorych z neutropenią (leczenie empiryczne); monoterapia cefepimem jest wskazana w empirycznym leczeniu gorączki u chorych z neutropenią. U pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów, u których chorobą podstawową jest niedociśnienie lub nowotwory układu krwiotwórczego lub przebyli ostatnio zabieg przeszczepienia szpiku kostnego, lub mają ciężką lub długotrwałą neutropenię) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii.

Produkt Maxipime jest także wskazany w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej.

Dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy

U dzieci produkt Maxipime jest wskazany do leczenia niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- zapalenie płuc wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*,
- zakażenia układu moczowego (niepowikłane i powikłane, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę) i *Streptococcus pyogenes*,
- posocznica wywołana przez *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę),
- empiryczne leczenie gorączki u chorych z neutropenią; monoterapia cefepimem jest wskazana w empirycznym leczeniu gorączki u chorych z neutropenią. U pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów, u których chorobą podstawową jest niedociśnienie lub nowotwory układu krwiotwórczego lub przebyli ostatnio zabieg przeszczepienia szpiku kostnego, lub mają ciężką lub długotrwałą neutropenię) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii;
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Kiedy jest to możliwe, należy wykonać odpowiednie posiewy bakteryjne i przeprowadzić testy określające wrażliwość drobnoustroju chorobotwórczego na cefepim. Empiryczne leczenie produktem Maxipime można rozpocząć przed uzyskaniem wyników badania mikrobiologicznego, jednak zależnie od tych wyników należy w razie konieczności odpowiednio zmodyfikować antybiotykoterapię.

Ze względu na szeroki zakres działania bakteriobójczego, obejmujący bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, produkt Maxipime może być zastosowany w monoterapii przed rozpoznaniem drobnoustroju chorobotwórczego. U pacjentów zagrożonych zakażeniami mieszaną florą bakteryjną tlenową i beztlenową, w tym zakażeniami z możliwym udziałem bakterii niewrażliwych na cefepim, zaleca się jednocześnie rozpoczęcie terapii lekiem działającym na bakterie beztlenowe, nim dojdzie do identyfikacji drobnoustrojów, które wywołały zakażenie. Niezwłocznie po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych należy zdecydować czy istnieje konieczność kontynuowania leczenia skojarzonego cefepimem z innym lekiem przeciwbakteryjnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Maxipime może być podawany dożylnie lub domięśniowo. Wybór dawkowania oraz drogi podawania zależy od wrażliwości drobnoustroju chorobotwórczego, nasilenia zakażenia, wydolności nerek i ogólnego stanu pacjenta.

Dawkowanie u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg

W Tabeli 1. podano zalecenia dotyczące dawkowania produktu Maxipime u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg, z prawidłową czynnością nerek.

Tabela 1.

Zalecane dawkowanie cefepimu u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg, z prawidłową czynnością nerek*

Rodzaj zakażenia	Wielkość pojedynczej dawki i droga podawania	Częstość podawania
Lekkie i umiarkowanie ciężkie zakażenia układu moczowego	500 mg do 1 g <i>iv.</i> lub <i>im.</i>	co 12 godz.
Inne lekkie i umiarkowanie ciężkie zakażenia	1 g <i>iv.</i> lub <i>im.</i>	co 12 godz.
Zakażenia ciężkie	2 g <i>iv.</i>	co 12 godz.
Zakażenia bardzo ciężkie lub zagrażające życiu	2 g <i>iv.</i>	co 8 godz.

* Zazwyczaj leczenie trwa 7 do 10 dni. Bardziej nasilone infekcje mogą wymagać dłuższego leczenia. Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej trwa zwykle 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Zapobieganie zakażeniom u dorosłych pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym

Zaleca się następujące dawkowanie w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej:

Jednorazowo dożylnie 2 g cefepimu w postaci 30-minutowej infuzji, rozpoczynającej się na 60 minut przed zabiegiem chirurgicznym (patrz punkt 4.2). Niezwłocznie po zakończeniu infuzji produktu Maxipime należy podać jednorazowo dożylnie 500 mg metronidazolu. Roztwór metronidazolu należy przygotować i podać zgodnie z ulotką informacyjną dołączoną do opakowania. Nie należy mieszać produktu Maxipime i metronidazolu w tym samym pojemniku, aby uniknąć niezgodności (patrz punkt 6.2); przed infuzją metronidazolu zaleca się przepłukanie rurki infuzyjnej odpowiednim (zgodnym) płynem.

- Po 12 godzinach należy powtórzyć dawkę produktu Maxipime, a następnie metronidazolu, jeśli zabieg chirurgiczny trwa dłużej niż 12 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy z prawidłową czynnością nerek

Zwykle zalecane dawkowanie

Zapalenie płuc, zakażenia układu moczowego, zakażenia skóry i tkanek miękkich

Pacjentom powyżej 2 miesięcy życia i o masie ciała ≤40 kg: 50 mg/ kg mc. co 12 godzin przez 10 dni. W bardziej nasilonych infekcjach schemat dawkowania może być zastosowany co 8 godzin.

Posocznica, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej

Pacjentom w wieku powyżej 2 miesięcy i o masie ciała ≤ 40 kg podaje się zwykle dawkę 50 mg/kg mc. co 8 godzin przez 7 do 10 dni. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej dwóch miesięcy życia nie zostały ustalone.

U dzieci o masie ciała >40 kg stosuje się dawkowanie cefepimu takie, jak u dorosłych (patrz Tabela 1.). Dawki cefepimu stosowane u dzieci nie powinny przekraczać maksymalnych dawek zalecanych u dorosłych (tj. 2 g co 8 godzin). Doświadczenie z domięśniowym podawaniem produktu Maxipime dzieciom jest ograniczone.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek należy dostosować dawkę cefepimu do stopnia spowolnienia eliminacji nerkowej. Zalecana dawka początkowa cefepimu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, od lekkiego do umiarkowanego, jest taka sama jak u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast dawki podtrzymujące ustala się według zasad podanych w Tabeli 2.

Tabela 2.

Zasady dawkowania podtrzymującego cefepimu u dorosłych z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecane dawkowanie podtrzymujące (w zależności od dawkowania zalecanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek)			
>50	nie ma konieczności zmiany dawkowania			
	500 mg co 12 godz.	1 g co 12 godz.	2 g co 12 godz.	2 g co 8 godz.
30–50	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.	2 g co 24 godz.	2 g co 12 godz.
11–29	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.	2 g co 24 godz.
≤ 10	250 mg co 24 godz.	250 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.
Pacjenci hemodializowani*	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.

* Jak wynika z danych farmakokinetycznych, niezbędne jest zmniejszenie dawek w tej grupie pacjentów.

Należy zastosować następujące dawki cefepimu u pacjentów poddawanych równocześnie hemodializie: dawka nasycająca 1 g cefepimu w pierwszej dobie terapii i 500 mg na dobę w następnych dniach we wszystkich rodzajach zakażeń, z wyjątkiem gorączki u chorych z neutropenią, w której dawka wynosi 1 g na dobę. W dni dializ cefepim należy podawać po zabiegu hemodializy, w miarę możliwości o tej samej porze każdego dnia.

W przypadkach, w których możliwe jest jedynie oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy, jej klirens można wyliczyć z równania Cockrofta i Gaulta. Wyliczone wartości klirensu kreatyniny powinny odzwierciedlać czynność nerek w stanie stacjonarym:

$$\text{Mężczyźni: klirens kreatyniny [ml/min]} = \frac{\text{masa ciała [kg]} \times (140 - \text{wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

$$\text{Kobiety: wartość klirensu kreatyniny wyliczoną ze wzoru dla mężczyzn należy pomnożyć przez 0,85}$$

Pacjenci dializowani

- U pacjentów hemodializowanych w czasie 3 godzin dializy zostaje usunięte około 68% całkowitej ilości cefepimu znajdującego się w organizmie na początku dializy.

- U pacjentów poddanych ciągłej dializie otrzewnowej prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych, cefepim może być podawany w dawkach jednorazowych takich, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (tj. 500 mg, 1 g lub 2 g, w zależności od nasilenia zakażenia), przy czym odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 48 godzin.

Dawkowanie u dzieci z zaburzoną czynnością nerek

U dzieci cefepim jest wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2) i dlatego konieczna jest u nich modyfikacja dawkowania produktu Maxipime. Obowiązują tu te same zasady zmniejszania dawek i (lub) wydłużania odstępów między nimi, które podano w Tabeli 2. Jeżeli dostępne są tylko wyniki oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny można wyliczyć jedną z podanych metod:

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{0,55 \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{0,52 \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}} - 3,6$$

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania cefepimu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Sposób przygotowania roztworów do wstrzykiwań - patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Maxipime jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na cefepim lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki β -laktamowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując antybiotyki u pacjentów z jakąkolwiek postacią alergii, a zwłaszcza alergią na leki. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu produktu Maxipime należy przerwać jego stosowanie i wdrożyć odpowiednie leczenie. W razie wystąpienia silnych odczynów alergicznych może być konieczne podanie adrenaliny i zastosowanie innych działań podtrzymujących czynności życiowe.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie produktu Maxipime może przyczyniać się do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych na cefepim. W przypadkach nadkażeń takimi drobnoustrojami należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Donoszono, że biegunka związana z występowaniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea – CDAD) występowała podczas stosowania niemal każdego antybiotyku, w tym także Maxipime, i może różnić się ciężkością od lekkiej biegunki do zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego. U pacjentów, u których w trakcie antybiotykoterapii występuje biegunka, należy brać pod uwagę możliwość rozwoju CDAD. Konieczny jest staranny wywiad medyczny, ponieważ były doniesienia o występowaniu CDAD nawet po dwóch miesiącach po podaniu środków przeciwbakteryjnych. Jeśli podejrzewa się CDAD należy odstawić Maxipime, a w razie konieczności - wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub innymi stanami, które mogą osłabiać czynność nerek, dawkowanie produktu Maxipime należy dostosować odpowiednio w celu wyrównania powolniejszego tempa wydalania przez nerki. Dawki podtrzymujące cefepimu należy zmniejszyć u pacjentów z niewydolnością nerek lub z innymi stanami mogącymi osłabiać czynność nerek, ponieważ u tych pacjentów po podaniu zwykle stosowanych dawek mogą występować wysokie stężenia antybiotyku w surowicy oraz przedłużony okres półtrwania. Dalsze dawkowanie należy określić w zależności od stopnia wydolności nerek, nasilenia zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów (patrz punkt 4.2 i 5.2). W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano następujące przypadki ciężkich działań niepożądanych: przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), skurcze miokloniczne, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Większość tych działań niepożądanych wystąpiła u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, otrzymujących produkt Maxipime w dawkach przekraczających dawki zalecane w Tabeli 2. W większości objawy neurotoksyczności ustępowały po zaprzestaniu podawania cefepimu i (lub) po hemodializie, jednak w kilku przypadkach zakończyły się zgonem.

Jeśli produkt Maxipime jest stosowany jednocześnie z innymi lekami mogącymi działać nefrotoksycznie (np. antybiotykami aminoglikozydowymi lub silnie działającymi lekami moczopędnymi), należy uważnie kontrolować czynność nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z ponad 6 400 dorosłych pacjentów przyjmujących produkt Maxipime w badaniach klinicznych, 35% przekroczyło 65 lat, a 16% przekroczyło 75 lat.

W badaniach klinicznych skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku, otrzymujących dawki zalecane dla dorosłych, były porównywalne do skuteczności i bezpieczeństwa tego antybiotyku u dorosłych z pozostałych grup wiekowych nieobciążonych niewydolnością nerkową. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy niż u młodszych osób. Dostosowanie dawkowania produktu Maxipime jest zalecane w przypadku zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Cefepim jest wydalany przede wszystkim przez nerki, dlatego ryzyko wystąpienia toksyczności tego leku jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Należy zachować ostrożność w doborze dawek oraz monitorować czynność nerek u osób w podeszłym wieku, u których częściej obserwuje się osłabioną czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Ciężkie objawy niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), skurcze miokloniczne, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek, występowały u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością nerek, otrzymujących zwykle stosowane dawki cefepimu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.5 Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących produkt Maxipime dwa razy na dobę, opisywano występowanie dodatnich wyników testów Coombs'a, bez hemolizy.

Podczas leczenia produktem Maxipime mogą występować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu. Z tego powodu zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu z wykorzystaniem oksydazy glukozowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania wpływu cefepimu na rozrodczość prowadzone na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów zaburzenia zdolności reprodukcyjnych lub szkodliwego oddziaływania na płód; brak jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w tym zakresie, prowadzonych u kobiet ciężarnych. Dlatego produkt Maxipime może być stosowany w czasie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Cefepim przenika do mleka matek w bardzo małych ilościach. Należy zachować ostrożność stosując produkt Maxipime u kobiet karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu Maxipime na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przeprowadzonych badaniach klinicznych (N = 5598) najczęściej występowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane zaklasyfikowane jako związane, prawdopodobnie związane lub przypuszczalnie związane z podawaniem produktu Maxipime wymieniono poniżej.

Do działań niepożądanych występujących z częstością od >0,1% do 1% (o ile nie podano inaczej) należały:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: reakcje nadwrażliwości - wysypka (1,8%), świąd, pokrzywka; rumień;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, kandydoza jamy ustnej, biegunka (1,2%), zapalenie jelita grubego (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego);
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego: bóle głowy;
- inne: gorączka, zapalenie pochwy.

Do działań niepożądanych występujących z częstością 0,05% do 0,1% należały: ból brzucha, zaparcie, rozszerzenie naczyń krwionośnych, duszność, zawroty głowy, parestezje, świąd narządów płciowych, zaburzenia smaku, dreszcze, niespecyficzne kandydozy.

Do klinicznie istotnych działań niepożądanych występujących z częstością <0,05% należały: reakcje anafilaktyczne i drgawki.

Reakcje miejscowe w miejscu podania infuzji dożylniej występowały u 5,2% pacjentów i obejmowały zapalenie żył (2,9%) i inne stany zapalne (0,1%). Produkt Maxipime był bardzo dobrze tolerowany po podawaniu domięśniowym; odczyny zapalne lub ból w miejscu wstrzyknięcia występowały u 2,6% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa produktu Maxipime u niemowląt i dzieci jest podobny do opisywanego u dorosłych. W badaniach klinicznych najczęściej opisywanym objawem niepożądanym przypisywanym produktowi Maxipime była wysypka.

W czasie badań prowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko donoszono o przypadkach agranulocytozy.

Tak jak w przypadku innych leków z tej grupy, opisywano występowanie encefalopatii (zaburzenia świadomości, w tym dezorientację, omamy, stupor i śpiączkę), drgawek, skurczów mioklonicznych i (lub) niewydolności nerek. Większość spośród tych reakcji występowała u pacjentów z zaburzoną

czynnością nerek, którym podawano produkt Maxipime w dawkach przekraczających zalecane dawki (patrz punkt 4.4).

Jak w przypadku innych cefalosporyn, notowano przypadki reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząs anafilaktyczny, przemijającą leukopenię, neutropenię, agranulocytozę i trombocytopenię.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u pacjentów z początkowymi prawidłowymi wynikami tych badań, były przemijające. Do najczęściej opisywanych nieprawidłowości, występujących z częstością od 1% do 2% (o ile nie podano inaczej), należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,6%), aminotransferazy asparaginianowej (2,5%), alkalicznej fosfatazy, zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny, niedokrwistość, eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny (2,8%) i dodatni wynik testu Coombs'a bez hemolizy (18,7%). Obserwowano także przemijające zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i (lub) kreatyniny w surowicy oraz przemijającą trombocytopenię (u 0,5% do 1% pacjentów). Notowano również przemijającą leukopenię i neutropenię (<0,5%).

Stosując antybiotyki z grupy cefalosporyn, opisywano następujące objawy niepożądane i zmiany wyników badań laboratoryjnych: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, niewydolność nerek, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistość hemolityczną, krwawienia oraz fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń stężenia glukozy w moczu.

4.9 Przedawkowanie

W ciężkich przypadkach przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, zastosowanie hemodializy umożliwia usunięcie cefepimu z organizmu. Dializa otrzewnowa nie jest w tym przypadku skuteczna. Przypadkowe przedawkowanie występowało po podaniu dużych dawek pacjentom z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny czwartej generacji; ATC: J 01 DE 01

Cefepim działa bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej. Charakteryzuje się szerokim zakresem działania bakteriobójczego na drobnoustroje Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w tym także na większość szczepów opornych na aminoglikozydy i cefalosporyny trzeciej generacji.

Cefepim działa na większość szczepów drobnoustrojów wymienionych poniżej.

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),

Staphylococcus epidermidis (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),

inne gronkowce (w tym *S. hominis* i *S. saprophyticus*),

Streptococcus pyogenes (paciorkowce grupy A),

Streptococcus agalactiae (paciorkowce grupy B),

Streptococcus pneumoniae (w tym szczepy średnio odporne na penicylinę, o wartościach MIC w zakresie 0,1 do 1,0 $\mu\text{g/ml}$),

inne paciorkowce β -hemolizujące (grupy C, G, F), *S. bovis* (grupa D), paciorkowce zieleniące.

Uwaga. Większość szczepów enterokoków, np. *Enterococcus faecalis* i metycylinoopornych gronkowców wykazuje oporność na wiele cefalosporyn, w tym także na cefepim.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne:

rodzaj *Pseudomonas* (w tym *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*),
Escherichia coli,
rodzaj *Klebsiella* (w tym *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*),
rodzaj *Enterobacter* (w tym *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*),
rodzaj *Proteus* (w tym *P. mirabilis*, *P. vulgaris*),
Acinetobacter calcoaceticus (podgatunki *anitratus*, *lwoffi*),
Aeromonas hydrophila,
rodzaj *Capnocytophaga*,
rodzaj *Citrobacter* (w tym *C. diversus*, *C. freundii*),
Campylobacter jejuni,
Gardnerella vaginalis,
Haemophilus ducreyi,
Haemophilus influenzae (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę)
Haemophilus parainfluenzae,
Hafnia alvei,
rodzaj *Legionella*,
Morganella morganii,
Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*, w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),
Neisseria gonorrhoeae (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę)
Neisseria meningitidis,
Pantoea agglomerans (poprzednia nazwa *Enterobacter agglomerans*)
rodzaj *Providencia* (w tym *P. rettgeri*, *P. stuartii*),
rodzaj *Salmonella*,
Serratia (w tym *S. marcescens*, *S. liquefaciens*),
rodzaj *Shigella*,
Yersinia enterocolitica.

Uwaga. Cefepim nie działa na większość szczepów *Stenotrophomonas maltophilia* (poprzednia nazwa *Xanthomonas maltophilia* i *Pseudomonas maltophilia*).

Bakterie beztlenowe:

rodzaj *Bacteroides*,
Clostridium perfringens,
rodzaj *Fusobacterium*,
rodzaj *Mobiluncus*,
rodzaj *Peptostreptococcus*,
Prevotella melaninogenica (poprzednia nazwa *Bacteroides melaninogenicus*),
rodzaj *Veillonella*.

Uwaga. Cefepim nie działa na *Bacteroides fragilis* i *Clostridium difficile*.

METODY OCENY WRAŻLIWOŚCI BAKTERII NA CEFEPIM

Metody dyfuzyjne

Wyniki badań laboratoryjnych z użyciem standaryzowanych krążków zawierających 30 μ g cefepimu, prowadzonych zgodnie z wytycznymi National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), powinny być interpretowane według poniżej przedstawionych zasad:

Drobnoustroj	Strefa zahamowania [mm]		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Drobnoustroje inne niż <i>Haemophilus spp.*</i> i <i>S. pneumoniae*</i>	≥18	15–17	≤14
<i>Haemophilus spp.*</i>	≥26	–*	–*

* UWAGA. Wrażliwość wyizolowanych szczepów zaznaczonych gatunków bakterii powinna być badana specjalistycznymi metodami. W przypadku szczepów *Haemophilus spp.* strefę zahamowania <26 mm należy traktować jako wynik wątpliwy, nakazujący przeprowadzenie dalszych badań wrażliwości. Wrażliwość izolowanych szczepów *S. pneumoniae* należy badać stosując krążki zawierające 1 µg oksacyliny; szczepy wykazujące strefę zahamowania ≥20 mm mogą być traktowane jako wrażliwe na cefepim.

Termin “wrażliwy” wskazuje, że wzrost drobnoustroju chorobotwórczego będzie prawdopodobnie hamowany przez stężenia leku osiągane we krwi. Termin “średnio wrażliwy” wskazuje, że drobnoustroj chorobotwórczy powinien być wrażliwy na antybiotyk, jeśli stosuje się duże dawki lub gdy zakażenie obejmuje tkanki i płyny ustrojowe, w których osiągane są duże stężenia antybiotyku (np. płyn śródmiąższowy i mocz). Określenie “oporny” wskazuje, że stężenia, jakie antybiotyk uzyskuje w tkankach, nie dają szansy na zahamowanie wzrostu drobnoustroju chorobotwórczego i należy zastosować inne leczenie.

Badanie wrażliwości drobnoustrojów z użyciem krążków zawierających cefepim jest uzasadnione faktem, iż wykazano, że antybiotyk ten działa *in vitro* na wiele szczepów wykazujących oporność przy zastosowaniu krążków z innymi antybiotykami β-laktamowymi. Krążków zawierających cefepim nie należy używać do oznaczania wrażliwości drobnoustrojów na inne cefalosporyny. Zgodnie ze standaryzowanymi procedurami kontroli jakości badań, do oznaczania lekooporności należy używać szczepów kontrolnych.

Metody rozcieńczeniowe

Wartości MIC uzyskiwane w standaryzowanych metodach rozcieńczeniowych lub w metodach równoważnych (np. E-testTM), należy interpretować według poniżej przedstawionych zasad:

Drobnoustroj	MIC [µg/ ml]		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Drobnoustroje inne niż <i>Haemophilus spp.*</i> i <i>S. pneumoniae*</i>	≤8	16	>32
<i>Haemophilus spp.*</i>	≤2	–*	–*
<i>Streptococcus pneumoniae*</i>	≤0,5	1*	≥2

* UWAGA. Wrażliwość wyizolowanych szczepów zaznaczonych gatunków bakterii powinna być badana specjalistycznymi metodami. W przypadku szczepów *Haemophilus spp.* wartości MIC powyżej 2 µg/ml należy traktować jako wynik wątpliwy, nakazujący przeprowadzenie dalszych badań wrażliwości. Jeżeli izolowany szczep *S. pneumoniae* nie pochodzi od pacjenta z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, to zakażenie spowodowane pneumokokami średnio wrażliwymi według wartości MIC, może reagować na leczenie cefepimem.

W metodach rozcieńczeniowych, podobnie jak w metodach dyfuzyjnych, należy stosować szczepy kontrolne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

W Tabeli 3. podano średnie wartości stężeń cefepimu w osoczu w zależności od czasu, u zdrowych, dorosłych mężczyzn, którym podano jednorazowo 500 mg, 1 g i 2 g cefepimu w 30-minutowej infuzji dożylniej lub wstrzyknięciu domięśniowym (wchłanianie cefepimu po podaniu domięśniowym jest całkowite).

W Tabeli 4. podano wartości średnich stężeń cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych, oznaczanych po podaniu tych samych dawek leku.

Tabela 3. Średnie stężenia cefepimu w osoczu u zdrowych mężczyzn [µg/ml]

Dawka cefepimu	Czas pobrania próbki					
	0,5 godz.	1 godz.	2 godz.	4 godz.	8 godz.	12 godz.
500 mg <i>iv.</i>	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g <i>iv.</i>	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g <i>iv.</i>	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg <i>im.</i>	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g <i>im.</i>	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g <i>im.</i>	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Tabela 4. Średnie stężenia cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych u zdrowych mężczyzn [µg/ml]

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka (podanie dożylne)	Średni czas pobrania próbki od momentu podania leku [godz.]	Średnie stężenie w tkance [µg/g] lub płynie ustrojowym [µg/ml]
Mocz	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Żółć	2 g	9,4	17,8
Płyn otrzewnowy	2 g	4,4	18,3
Płyn wysiękowy	2 g	1,5	81,4
Błona śluzowa oskrzeli	2 g	4,8	24,1
Plwocina	2 g	4,0	7,4
Gruczoł krokowy	2 g	1,0	31,5
Wrostek robaczkowy	2 g	5,7	5,2
Pęcherzyk żółciowy	2 g	8,9	11,9

Cefepim jest metabolizowany do N-metylopirolidyny, która następnie ulega szybkiemu przekształceniu do N-tlenku. Z moczem wydalą się około 85% podanej dawki cefepimu; w postaci niezmienionej występuje on w dużych stężeniach w moczu. Mniej niż 1% podanej dawki wydalone jest z moczem jako N-metylopirolidyna, 6,8% jako jej N-tlenek i 2,5% jako epimer cefepimu.

Wiązanie cefepimu z białkami wynosi około 16,4% i jest niezależne od stężenia leku w surowicy.

Średni okres półtrwania cefepimu po podaniu dawek w zakresie od 250 mg do 2 g wynosi około 2 godziny. U zdrowych ochotników otrzymujących dożylnie dawki do 2 g co 8 godzin przez okres 9 dni nie stwierdzano kumulacji leku w organizmie.

Całkowity klirens cefepimu wynosi średnio 120 ml/min. Średni klirens nerkowy cefepimu wynosi 110 ml/min, co wskazuje, że lek wydalany jest prawie wyłącznie przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego.

Podeszły wiek

U zdrowych ochotników w wieku ≥ 65 lat, którym podawano dożylnie pojedynczą dawkę 1 g produktu Maxipime, stwierdzono większe wartości AUC i zmniejszony klirens nerkowy cefepimu w porównaniu z młodszymi ochotnikami. U pacjentów w podeszłym wieku z osłabioną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawkowania cefepimu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka cefepimu u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby, którym podawano jednorazowo 1 g leku, pozostawała niezmienną. Farmakokinetyka cefepimu nie zmieniała się w klinicznie istotnym stopniu także u pacjentów z mukowiscydozą; u tych pacjentów nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Maxipime.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, okres półtrwania cefepimu wydłuża się, z zachowaniem liniowej zależności między klirensiem całkowitym a klirensiem kreatyniny. Zależność ta stanowi podstawę do wyznaczania dawkowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). Średni okres półtrwania cefepimu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wynosi 13 godzin u pacjentów hemodializowanych i 19 godzin u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę cefepimu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u pacjentów w wieku od 2,1 miesiący do 11,2 lat, stosując dawkę 50 mg/kg mc. w infuzjach dożylnych lub we wstrzyknięciach domięśniowych; dawki wielokrotne podawano co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin. Średnie stężenia cefepimu w osoczu, obserwowane w stanie stacjonarnym uzyskiwanym po wielokrotnym podawaniu dożylnym, były podobne do osiągniętych po pierwszej dawce; po podawaniu wielokrotnym obserwowano znikomą kumulację leku.

Po domięśniowym podawaniu cefepimu, średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte w stanie stacjonarnym wynosiło 68 $\mu\text{g/ml}$ i występowało średnio po 0,75 godziny od podania. Najniższe średnie stężenie cefepimu w stanie stacjonarnym podczas podawania domięśniowego wynosiło po 8 godzinach od podania 6 $\mu\text{g/ml}$. Dostępność biologiczna cefepimu po podaniu domięśniowym wynosiła średnio 82%.

Inne parametry farmakokinetyczne cefepimu wyznaczone u niemowląt i dzieci nie różniły się od siebie po podaniu pierwszej dawki leku oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego, niezależnie od stosowanego schematu dawkowania, tj. co 12 lub 8 godzin. Nie stwierdzono także różnic w farmakokinetyce leku w zależności od wieku lub płci. Po jednorazowym podaniu dożylnym, klirens całkowity cefepimu wynosił średnio 3,3 ml/min/kg, a średnia objętość dystrybucji wynosiła 0,3 l/kg. Średni okres półtrwania wynosił 1,7 godziny. Z moczem wydalano się w stanie niezmiennym średnio 60,4% dawki, a klirens nerkowy był podstawową drogą eliminacji i wynosił średnio 2,0 ml/min/kg.

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu Maxipime u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Z danych farmakokinetycznych uzyskanych w grupie pacjentów w wieku powyżej

2 miesiące wynika, że dla dzieci od 1 do 2 miesięcy życia można rozważać dawkę 30 mg/kg mc. co 12 lub 8 godzin. Obie dawki, tj. 50 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku powyżej 2 miesięcy życia i 30 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku do 2 miesięcy, są porównywalne do dawki 2 g podawanej dorosłym.

Ewentualne podawanie produktu Maxipime pacjentom w 1. i 2. miesiącu życia należy starannie monitorować.

Stężenia cefepimu uzyskiwane w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu ze stężeniami w osoczu przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Średnie stężenia cefepimu w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz proporcje tych stężeń u niemowląt i dzieci* (w nawiasach podano odchylenia standardowe)

Czas pobrania próbki [godz.]	N	Stężenie w osoczu [µg/ml]	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym [µg/ml]	Stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu
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)

* Pacjenci w wieku od 3,1 miesięcy do 12,0 lat, średnio 2,6 (3,0) roku. Pacjenci z podejrzeniem zakażenia ośrodkowego układu nerwowego byli leczeni cefepimem w dawce 50 mg/kg mc., podawanej w 5–20 minutowej infuzji dożylniej co 8 godzin. Próbkę osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego pobierano od wybranych pacjentów po zakończeniu infuzji, w 2. lub 3. dniu leczenia cefepimem.

Poprawę kliniczną obserwowano u pacjentów z mukowiscydozą (n=24, średnia wieku 15 lat, zakres wiekowy 5–47 lat), leczonych produktem Maxipime z powodu ostrych zakażeń płuc. W tej grupie pacjentów antybiotykoterapia może jednak nie doprowadzić do eradykacji drobnoustrojów. Nie obserwowano klinicznie znaczących zmian w farmakokinetyce cefepimu u pacjentów z mukowiscydozą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, wpływ na płodność

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, ukierunkowanych na ocenę ryzyka rakotwórczego działania cefepimu, jednak wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cefepim nie jest genotoksyczny. Standardowe badania na szczurach wykazały, że cefepim nie ma wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina w ilości 725 mg/g cefepimu w celu utrzymania pH gotowego roztworu w granicach 4,0 - 6,0.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Maxipime nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce ani w tym samym worku infuzyjnym.

Zgodność z płynami infuzyjnymi

Podawanie dożylnie

Produkt Maxipime w zakresie stężeń od 1 do 40 mg/ml jest zgodny z następującymi płynami do podawania dożylnego: 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% i 10% roztworem glukozy, roztworem mleczanu sodu do wstrzykiwań M/6, 5% roztworem glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu, roztworem Ringera z mleczanami w 5% roztworze glukozy.

Tabela 6.

Zgodność i trwałość roztworów produktu Maxipime z innymi lekami i płynami do infuzji.

Stężenie cefepimu	Produkt dodawany i jego stężenie	Roztwór do infuzji dożylniej	Okres trwałości roztworu	
			w temp. pokojowej, bez ochrony przed światłem	w lodówce
40 mg/ml	Amikacyna 6 mg/ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
40 mg/ml	Ampicylina 1 mg/ml	5% roztwór glukozy	8 godz.	8 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 10 mg/ml	5% roztwór glukozy	2 godz.	8 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 1 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	24 godz.	48 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 10 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	8 godz.	48 godz.
4 mg/ml	Ampicylina 40 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	8 godz.	8 godz.
4–40 mg/ml	Klindamycyna 0,25 – 6 mg/ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Heparyna 10 – 50 j./ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Chlorek potasu 10 – 40 mEq/l	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Teofilina 0,8 mg/ml	5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni

Ze względu na niezgodność fizyczną lub chemiczną roztworów produktu Maxipime (podobnie jak większości innych antybiotyków β -laktamowych), nie należy mieszać z roztworami metronidazolu, wankomycyny, gentamycyny, siarczanu tobramycyny lub siarczanu netylmycyny. Jeżeli wskazane jest jednoczesne stosowanie z wymienionymi powyżej antybiotykami, każdy z tych antybiotyków może być podawany oddzielnie.

Podawanie domięśniowe

Roztwory produktu Maxipime, przygotowane według zaleceń podanych w Tabeli 7., są trwałe przez 24 godziny.

Produkt Maxipime wykazuje zgodność z następującymi rozpuszczalnikami: jałową wodą do wstrzykiwań, 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% roztworem glukozy, wodą do wstrzykiwań z dodatkiem parabenów lub alkoholu benzylowego, 0,5% lub 1% roztworem chlorowodoru lidokainy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Roztwory produktu Maxipime do podawania dożylnego, przygotowane po zmieszaniu leku z płynami, z którymi wykazuje zgodność (patrz punkt 6.2), są trwałe przez 24 godziny w kontrolowanej temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub przez 7 dni przechowywane w lodówce (2°C–8°C). Roztwory produktu Maxipime do podawania domięśniowego, przygotowane według zaleceń podanych w Tabeli 7., są trwałe przez 24 godziny. W kontrolowanej temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub przez 7 dni przechowywane w lodówce (2°C–8°C) są trwałe, jeśli zastosowano rozpuszczalnik, z którym produkt wykazuje zgodność (patrz punkt 6.2).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt w postaci proszku należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze do 30°C, chronić od światła.

Przechowywanie roztworów: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka szklana zabezpieczona kapslem, w tekturowym pudełku; fiolka zawiera proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ilości odpowiadającej 1 g cefepimu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Uwaga. Roztwory produktów leczniczych stosowanych parenteralnie należy przed podaniem pacjentowi obejrzeć, czy nie zawierają cząstek stałych. Roztwory zawierające stałe cząstki nie nadają się do podania.

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, roztwory produktu Maxipime mogą ciemnieć do zabarwienia żółtego lub bursztynowego, co nie ma wpływu na aktywność leku.

Tabela 7. Zasady przygotowania roztworów produktu Maxipime

Droga podawania i dawka	Zalecana objętość rozpuszczalnika [ml]	Przybliżona objętość otrzymanego roztworu [ml]	Przybliżone stężenie cefepimu [mg/ml]
Podanie dożylnie			
500 mg	5	5,7	90
1 g	10	11,4	90
2 g	10	12,8	160
Podanie domięśniowe			
500 mg	1,5	2,2	230
1 g	3,0	4,4	230

Podawanie dożylne

Dożylną drogę podawania cefepimu zaleca się u pacjentów z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zakażeniami, zwłaszcza w przypadkach z ryzykiem wystąpienia wstrząsu.

Przed **bezpośrednim dożylnym podaniem**, produkt Maxipime należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań, 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 7. Roztwór leku należy powoli podawać bezpośrednio do żyły przez 3-5 minut lub poprzez zestaw do infuzji, podczas dożylnego podawania pacjentowi odpowiedniego płynu (patrz punkt 6.2: "Zgodność z płynami infuzyjnymi").

W celu podania produktu Maxipime w dawce 500 mg, 1 g lub 2 g w **infuzji dożylnej**, zawartość fiolki należy rozpuścić tak jak opisano powyżej w celu przygotowania iniekcji do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego, a następnie uzyskany roztwór rozcieńczyć odpowiednią ilością zgodnego z nim płynu infuzyjnego. Czas trwania infuzji dożylnej powinien wynosić około 30 minut.

Podawanie domięśniowe

Produkt Maxipime należy rozpuścić w jednym z płynów: jałowej wodzie do wstrzykiwań, 0,9% roztworze chlorku sodu, 5% roztworze glukozy lub wodzie do wstrzykiwań z dodatkiem parabenów lub alkoholu benzylowego. Tak przygotowany roztwór należy wstrzykiwać głęboko domięśniowo w duży mięsień (np. górny zewnętrzny kwadrat mięśnia pośladkowego wielkiego *gluteus maximus*).

W badaniach farmakokinetycznych podawano w jedno miejsce do 1 g cefepimu (<3,1 ml roztworu); maksymalną dawkę domięśniową (2 g/6,2 ml) podawano w dwa miejsca.

Produkt Maxipime może być rozpuszczany w 0,5% lub 1,0% roztworach chlorowodoru lidokainy, jednak dodatek środka miejscowo znieczulającego zazwyczaj nie jest konieczny, gdyż domięśniowe wstrzykiwanie leku jest bezbolesne lub powoduje niewielki ból.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7462

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17.12.1997 / 16.01.2003 / 22.10.2004 / 27.12.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-03-22

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maxipime, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zawartość 1 fiolki produktu Maxipime

Skład proszku	fiolka 2 g
Cefepim (w postaci dichlorowodorku jednowodnego)	2 g
L-arginina (substancja pomocnicza)	q.s, w celu uzyskania (po rozpuszczeniu proszku) pH roztworu o wartości 4,7

Produkt Maxipime jest jałową mieszaniną jednowodnego dichlorowodorku cefepimu (*Cefepimum*) i L-argininy. L-arginina jest dodawana w ilości 725 mg/g cefepimu w celu utrzymania pH gotowego roztworu w granicach 4,0-6,0.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek jest biały lub żółtawy, jego roztwory mogą różnić się zabarwieniem: od bezbarwnego do bursztynowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

U dorosłych produkt Maxipime jest wskazany do leczenia niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli) wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*,
- zakażenia układu moczowego (niepowikłane i powikłane, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę) i *Streptococcus pyogenes*,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej (w tym zapalenie otrzewnej i zapalenie dróg żółciowych) wywołane przez *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,
- zakażenia w obrębie miednicy mniejszej wywołane przez pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*,

- posocznica wywołana przez *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę),
- gorączka u chorych z neutropenią (leczenie empiryczne); monoterapia cefepimem jest wskazana w empirycznym leczeniu gorączki u chorych z neutropenią. U pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów, u których chorobą podstawową jest niedociśnienie lub nowotwory układu krwiotwórczego lub przebyli ostatnio zabieg przeszczepienia szpiku kostnego, lub mają ciężką lub długotrwałą neutropenię) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii.

Produkt Maxipime jest także wskazany w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej.

Dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy

U dzieci produkt Maxipime jest wskazany do leczenia niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- zapalenie płuc wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*,
- zakażenia układu moczowego (niepowikłane i powikłane, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę) i *Streptococcus pyogenes*,
- posocznica wywołana przez *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* (szczepy wrażliwe na metycylinę),
- empiryczne leczenie gorączki u chorych z neutropenią; monoterapia cefepimem jest wskazana w empirycznym leczeniu gorączki u chorych z neutropenią. U pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów, u których chorobą podstawową jest niedociśnienie lub nowotwory układu krwiotwórczego lub przebyli ostatnio zabieg przeszczepienia szpiku kostnego, lub mają ciężką lub długotrwałą neutropenię) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii;
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Kiedy jest to możliwe, należy wykonać odpowiednie posiewy bakteryjne i przeprowadzić testy określające wrażliwość drobnoustroju chorobotwórczego na cefepim. Empiryczne leczenie produktem Maxipime można rozpocząć przed uzyskaniem wyników badania mikrobiologicznego, jednak zależnie od tych wyników należy w razie konieczności odpowiednio zmodyfikować antybiotykoterapię.

Ze względu na szeroki zakres działania bakteriobójczego, obejmujący bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, produkt Maxipime może być zastosowany w monoterapii przed rozpoznaniem drobnoustroju chorobotwórczego. U pacjentów zagrożonych zakażeniami mieszaną florą bakteryjną tlenową i beztlenową, w tym zakażeniami z możliwym udziałem bakterii niewrażliwych na cefepim, zaleca się jednoczesne rozpoczęcie terapii lekiem działającym na bakterie beztlenowe, nim dojdzie do identyfikacji drobnoustrojów, które wywołały zakażenie. Niezwłocznie po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych należy zdecydować czy istnieje konieczność kontynuowania leczenia skojarzonego cefepimem z innym lekiem przeciwbakteryjnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Maxipime może być podawany dożylnie lub domięśniowo. Wybór dawkowania oraz drogi podawania zależy od wrażliwości drobnoustroju chorobotwórczego, nasilenia zakażenia, wydolności nerek i ogólnego stanu pacjenta.

Dawkowanie u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg

W Tabeli 1. podano zalecenia dotyczące dawkowania produktu Maxipime u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg, z prawidłową czynnością nerek.

Tabela 1.

Zalecane dawkowanie cefepimu u dorosłych i dzieci o masie ciała >40 kg, z prawidłową czynnością nerek*

Rodzaj zakażenia	Wielkość pojedynczej dawki i droga podawania	Częstość podawania
Lekkie i umiarkowanie ciężkie zakażenia układu moczowego	500 mg do 1 g <i>iv.</i> lub <i>im.</i>	co 12 godz.
Inne lekkie i umiarkowanie ciężkie zakażenia	1 g <i>iv.</i> lub <i>im.</i>	co 12 godz.
Zakażenia ciężkie	2 g <i>iv.</i>	co 12 godz.
Zakażenia bardzo ciężkie lub zagrażające życiu	2 g <i>iv.</i>	co 8 godz.

* Zazwyczaj leczenie trwa 7 do 10 dni. Bardziej nasilone infekcje mogą wymagać dłuższego leczenia. Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej trwa zwykle 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Zapobieganie zakażeniom u dorosłych pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym

Zaleca się następujące dawkowanie w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej:

Jednorazowo dożylnie 2 g cefepimu w postaci 30-minutowej infuzji, rozpoczynającej się na 60 minut przed zabiegiem chirurgicznym (patrz punkt 4.2). Niezwłocznie po zakończeniu infuzji produktu Maxipime należy podać jednorazowo dożylnie 500 mg metronidazolu. Roztwór metronidazolu należy przygotować i podać zgodnie z ulotką informacyjną dołączoną do opakowania. Nie należy mieszać produktu Maxipime i metronidazolu w tym samym pojemniku, aby uniknąć niezgodności (patrz punkt 6.2); przed infuzją metronidazolu zaleca się przepłukanie rurki infuzyjnej odpowiednim (zgodnym) płynem.

- Po 12 godzinach należy powtórzyć dawkę produktu Maxipime, a następnie metronidazolu, jeśli zabieg chirurgiczny trwa dłużej niż 12 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy z prawidłową czynnością nerek

Zwykle zalecane dawkowanie

Zapalenie płuc, zakażenia układu moczowego, zakażenia skóry i tkanek miękkich

Pacjentom powyżej 2 miesięcy życia i o masie ciała ≤40 kg: 50 mg/ kg mc. co 12 godzin przez 10 dni. W bardziej nasilonych infekcjach schemat dawkowania może być zastosowany co 8 godzin.

Posocznica, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej

Pacjentom w wieku powyżej 2 miesięcy i o masie ciała ≤ 40 kg podaje się zwykle dawkę 50 mg/kg mc. co 8 godzin przez 7 do 10 dni.
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej dwóch miesięcy życia nie zostały ustalone.

U dzieci o masie ciała > 40 kg stosuje się dawkowanie cefepimu takie, jak u dorosłych (patrz Tabela 1.). Dawki cefepimu stosowane u dzieci nie powinny przekraczać maksymalnych dawek zalecanych u dorosłych (tj. 2 g co 8 godzin). Doświadczenie z domięśniowym podawaniem produktu Maxipime dzieciom jest ograniczone.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek należy dostosować dawkę cefepimu do stopnia spowolnienia eliminacji nerkowej. Zalecana dawka początkowa cefepimu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, od lekkiego do umiarkowanego, jest taka sama jak u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast dawki podtrzymujące ustala się według zasad podanych w Tabeli 2.

Tabela 2.

Zasady dawkowania podtrzymującego cefepimu u dorosłych z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecane dawkowanie podtrzymujące (w zależności od dawkowania zalecanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek)			
>50	nie ma konieczności zmiany dawkowania			
	500 mg co 12 godz.	1 g co 12 godz.	2 g co 12 godz.	2 g co 8 godz.
30–50	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.	2 g co 24 godz.	2 g co 12 godz.
11–29	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.	2 g co 24 godz.
≤ 10	250 mg co 24 godz.	250 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	1 g co 24 godz.
Pacjenci hemodializowani*	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.	500 mg co 24 godz.

* Jak wynika z danych farmakokinetycznych, niezbędne jest zmniejszenie dawek w tej grupie pacjentów.

Należy zastosować następujące dawki cefepimu u pacjentów poddawanych równocześnie hemodializie: dawka nasycająca 1 g cefepimu w pierwszej dobie terapii i 500 mg na dobę w następnych dniach we wszystkich rodzajach zakażeń, z wyjątkiem gorączki u chorych z neutropenią, w której dawka wynosi 1 g na dobę. W dni dializ cefepim należy podawać po zabiegu hemodializy, w miarę możliwości o tej samej porze każdego dnia.

W przypadkach, w których możliwe jest jedynie oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy, jej klirens można wyliczyć z równania Cockrofta i Gaulta. Wyliczone wartości klirensu kreatyniny powinny odzwierciedlać czynność nerek w stanie stacjonarnym:

$$\text{Mężczyźni: klirens kreatyniny [ml/min]} = \frac{\text{masa ciała [kg]} \times (140 - \text{wiek})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

Kobiety: wartość klirensu kreatyniny wyliczoną ze wzoru dla mężczyzn należy pomnożyć przez 0,85

Pacjenci dializowani

- U pacjentów hemodializowanych w czasie 3 godzin dializy zostaje usunięte około 68% całkowitej ilości cefepimu znajdującego się w organizmie na początku dializy.

- U pacjentów poddanych ciągłej dializie otrzewnowej prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych, cefepim może być podawany w dawkach jednorazowych takich, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (tj. 500 mg, 1 g lub 2 g, w zależności od nasilenia zakażenia), przy czym odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 48 godzin.

Dawkowanie u dzieci z zaburzoną czynnością nerek

U dzieci cefepim jest wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2) i dlatego konieczna jest u nich modyfikacja dawkowania produktu Maxipime. Obowiązują tu te same zasady zmniejszania dawek i (lub) wydłużania odstępów między nimi, które podano w Tabeli 2. Jeżeli dostępne są tylko wyniki oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny można wyliczyć jedną z podanych metod:

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{0,55 \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{0,52 \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}} - 3,6$$

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania cefepimu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Sposób przygotowania roztworów do wstrzykiwań - patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Maxipime jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na cefepim lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki β -laktamowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując antybiotyki u pacjentów z jakąkolwiek postacią alergii, a zwłaszcza alergią na leki. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu produktu Maxipime należy przerwać jego stosowanie i wdrożyć odpowiednie leczenie. W razie wystąpienia silnych odczynów alergicznych może być konieczne podanie adrenaliny i zastosowanie innych działań podtrzymujących czynności życiowe.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie produktu Maxipime może przyczyniać się do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych na cefepim. W przypadkach nadkażeń takimi drobnoustrojami należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Donoszono, że biegunka związana z występowaniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea – CDAD) występowała podczas stosowania niemal każdego antybiotyku, w tym także Maxipime, i może różnić się ciężkością od lekkiej biegunki do zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego. U pacjentów, u których w trakcie antybiotykoterapii występuje biegunka, należy brać pod uwagę możliwość rozwoju CDAD. Konieczny jest staranny wywiad medyczny, ponieważ były doniesienia o występowaniu CDAD nawet po dwóch miesiącach po podaniu środków przeciwbakteryjnych. Jeśli podejrzewa się CDAD należy odstawić Maxipime, a w razie konieczności - wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub innymi stanami, które mogą osłabiać czynność nerek, dawkowanie produktu Maxipime należy dostosować odpowiednio w celu wyrównania powolniejszego tempa wydalania przez nerki. Dawki podtrzymujące cefepimu należy zmniejszyć u pacjentów z niewydolnością nerek lub z innymi stanami mogącymi osłabiać czynność nerek, ponieważ u tych pacjentów po podaniu zwykle stosowanych dawek mogą występować wysokie stężenia antybiotyku w surowicy oraz przedłużony okres półtrwania. Dalsze dawkowanie należy określić w zależności od stopnia wydolności nerek, nasilenia zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów (patrz punkt 4.2 i 5.2). W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano następujące przypadki ciężkich działań niepożądanych: przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), skurcze miokloniczne, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Większość tych działań niepożądanych wystąpiła u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, otrzymujących produkt Maxipime w dawkach przekraczających dawki zalecane w Tabeli 2. W większości objawy neurotoksyczności ustępowały po zaprzestaniu podawania cefepimu i (lub) po hemodializie, jednak w kilku przypadkach zakończyły się zgonem.

Jeśli produkt Maxipime jest stosowany jednocześnie z innymi lekami mogącymi działać nefrotoksycznie (np. antybiotykami aminoglikozydowymi lub silnie działającymi lekami moczopędnymi), należy uważnie kontrolować czynność nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z ponad 6 400 dorosłych pacjentów przyjmujących produkt Maxipime w badaniach klinicznych, 35% przekroczyło 65 lat, a 16% przekroczyło 75 lat.

W badaniach klinicznych skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku, otrzymujących dawki zalecane dla dorosłych, były porównywalne do skuteczności i bezpieczeństwa tego antybiotyku u dorosłych z pozostałych grup wiekowych nieobciążonych niewydolnością nerkową. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy niż u młodszych osób. Dostosowanie dawkowania produktu Maxipime jest zalecane w przypadku zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Cefepim jest wydalany przede wszystkim przez nerki, dlatego ryzyko wystąpienia toksyczności tego leku jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Należy zachować ostrożność w doborze dawek oraz monitorować czynność nerek u osób w podeszłym wieku, u których częściej obserwuje się osłabioną czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Ciężkie objawy niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), skurcze miokloniczne, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek, występowały u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością nerek, otrzymujących zwykle stosowane dawki cefepimu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.5 Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących produkt Maxipime dwa razy na dobę, opisywano występowanie dodatnich wyników testów Coombs'a, bez hemolizy.

Podczas leczenia produktem Maxipime mogą występować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu. Z tego powodu zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu z wykorzystaniem oksydazy glukozowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania wpływu cefepimu na rozrodczość prowadzone na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów zaburzenia zdolności reprodukcyjnych lub szkodliwego oddziaływania na płód; brak jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w tym zakresie, prowadzonych u kobiet ciężarnych. Dlatego produkt Maxipime może być stosowany w czasie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Cefepim przenika do mleka matek w bardzo małych ilościach. Należy zachować ostrożność stosując produkt Maxipime u kobiet karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu Maxipime na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przeprowadzonych badaniach klinicznych (N = 5598) najczęściej występowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane zaklasyfikowane jako związane, prawdopodobnie związane lub przypuszczalnie związane z podawaniem produktu Maxipime wymieniono poniżej.

Do działań niepożądanych występujących z częstością od >0,1% do 1% (o ile nie podano inaczej) należały:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: reakcje nadwrażliwości - wysypka (1,8%), świąd, pokrzywka; rumień;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, kandydoza jamy ustnej, biegunka (1,2%), zapalenie jelita grubego (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego);
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego: bóle głowy;
- inne: gorączka, zapalenie pochwy.

Do działań niepożądanych występujących z częstością 0,05% do 0,1% należały: ból brzucha, zaparcie, rozszerzenie naczyń krwionośnych, duszność, zawroty głowy, parestezje, świąd narządów płciowych, zaburzenia smaku, dreszcze, niespecyficzne kandydozy.

Do klinicznie istotnych działań niepożądanych występujących z częstością <0,05% należały: reakcje anafilaktyczne i drgawki.

Reakcje miejscowe w miejscu podania infuzji dożylniej występowały u 5,2% pacjentów i obejmowały zapalenie żył (2,9%) i inne stany zapalne (0,1%). Produkt Maxipime był bardzo dobrze tolerowany po podawaniu domięśniowym; odczyny zapalne lub ból w miejscu wstrzyknięcia występowały u 2,6% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa produktu Maxipime u niemowląt i dzieci jest podobny do opisywanego u dorosłych. W badaniach klinicznych najczęściej opisywanym objawem niepożądanym przypisywanym produktowi Maxipime była wysypka.

W czasie badań prowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko donoszono o przypadkach agranulocytozy.

Tak jak w przypadku innych leków z tej grupy, opisywano występowanie encefalopatii (zaburzenia świadomości, w tym dezorientację, omamy, stupor i śpiączkę), drgawek, skurczów mioklonicznych i (lub) niewydolności nerek. Większość spośród tych reakcji występowała u pacjentów z zaburzoną

czynnością nerek, którym podawano produkt Maxipime w dawkach przekraczających zalecane dawki (patrz punkt 4.4).

Jak w przypadku innych cefalosporyn, notowano przypadki reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząs anafilaktyczny, przemijającą leukopenię, neutropenię, agranulocytozę i trombocytopenię.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, obserwowane u pacjentów z początkowymi prawidłowymi wynikami tych badań, były przemijające. Do najczęściej opisywanych nieprawidłowości, występujących z częstością od 1% do 2% (o ile nie podano inaczej), należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,6%), aminotransferazy asparaginianowej (2,5%), alkalicznej fosfatazy, zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny, niedokrwistość, eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny (2,8%) i dodatni wynik testu Coombs'a bez hemolizy (18,7%). Obserwowano także przemijające zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i (lub) kreatyniny w surowicy oraz przemijającą trombocytopenię (u 0,5% do 1% pacjentów). Notowano również przemijającą leukopenię i neutropenię (<0,5%).

Stosując antybiotyki z grupy cefalosporyn, opisywano następujące objawy niepożądane i zmiany wyników badań laboratoryjnych: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwice toksyczno-rozplywną naskórka, niewydolność nerek, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistość hemolityczną, krwawienia oraz fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń stężenia glukozy w moczu.

4.9 Przedawkowanie

W ciężkich przypadkach przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, zastosowanie hemodializy umożliwia usunięcie cefepimu z organizmu. Dializa otrzewnowa nie jest w tym przypadku skuteczna. Przypadkowe przedawkowanie występowało po podaniu dużych dawek pacjentom z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny czwartej generacji; ATC: J 01 DE 01

Cefepim działa bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej. Charakteryzuje się szerokim zakresem działania bakteriobójczego na drobnoustroje Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w tym także na większość szczepów opornych na aminoglikozydy i cefalosporyny trzeciej generacji.

Cefepim działa na większość szczepów drobnoustrojów wymienionych poniżej.

Bakterie ftenowe Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),

Staphylococcus epidermidis (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),

inne gronkowce (w tym *S. hominis* i *S. saprophyticus*),

Streptococcus pyogenes (paciorkowce grupy A),

Streptococcus agalactiae (paciorkowce grupy B),

Streptococcus pneumoniae (w tym szczepy średnio oporne na penicylinę, o wartościach MIC w zakresie 0,1 do 1,0 $\mu\text{g/ml}$),

inne paciorkowce β -hemolizujące (grupy C, G, F), *S. bovis* (grupa D), paciorkowce zieleniące.

Uwaga. Większość szczepów enterokoków, np. *Enterococcus faecalis* i metycylinoopornych gronkowców wykazuje oporność na wiele cefalosporyn, w tym także na cefepim.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne:

rodzaj *Pseudomonas* (w tym *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. Stutzeri*),
Escherichia coli,
rodzaj *Klebsiella* (w tym *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*),
rodzaj *Enterobacter* (w tym *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*),
rodzaj *Proteus* (w tym *P. mirabilis*, *P. vulgaris*),
Acinetobacter calcoaceticus (podgatunki *anitratus*, *lwoffii*),
Aeromonas hydrophila,
rodzaj *Capnocytophaga*,
rodzaj *Citrobacter* (w tym *C. diversus*, *C. freundii*),
Campylobacter jejuni,
Gardnerella vaginalis,
Haemophilus ducreyi,
Haemophilus influenzae (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę)
Haemophilus parainfluenzae,
Hafnia alvei,
rodzaj *Legionella*,
Morganella morganii,
Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*, w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę),
Neisseria gonorrhoeae (w tym szczepy wytwarzające β -laktamazę)
Neisseria meningitidis,
Pantoea agglomerans (poprzednia nazwa *Enterobacter agglomerans*)
rodzaj *Providencia* (w tym *P. rettgeri*, *P. stuartii*),
rodzaj *Salmonella*,
Serratia (w tym *S. marcescens*, *S. liquefaciens*),
rodzaj *Shigella*,
Yersinia enterocolitica.

Uwaga. Cefepim nie działa na większość szczepów *Stenotrophomonas maltophilia* (poprzednia nazwa *Xanthomonas maltophilia* i *Pseudomonas maltophilia*).

Bakterie beztlenowe:

rodzaj *Bacteroides*,
Clostridium perfringens,
rodzaj *Fusobacterium*,
rodzaj *Mobiluncus*,
rodzaj *Peptostreptococcus*,
Prevotella melaninogenica (poprzednia nazwa *Bacteroides melaninogenicus*),
rodzaj *Veillonella*.

Uwaga. Cefepim nie działa na *Bacteroides fragilis* i *Clostridium difficile*.

METODY OCENY WRAŻLIWOŚCI BAKTERII NA CEFEPIM

Metody dyfuzyjne

Wyniki badań laboratoryjnych z użyciem standaryzowanych krążków zawierających 30 μ g cefepimu, prowadzonych zgodnie z wytycznymi National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), powinny być interpretowane według poniżej przedstawionych zasad:

Drobnoustroj	Strefa zahamowania [mm]		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Drobnoustroje inne niż <i>Haemophilus spp.*</i> i <i>S. pneumoniae*</i>	≥18	15–17	≤14
<i>Haemophilus spp.*</i>	≥26	–*	–*

* UWAGA. Wrażliwość wyizolowanych szczepów zaznaczonych gatunków bakterii powinna być badana specjalistycznymi metodami. W przypadku szczepów *Haemophilus spp.* strefę zahamowania <26 mm należy traktować jako wynik wątpliwy, nakazujący przeprowadzenie dalszych badań wrażliwości. Wrażliwość izolowanych szczepów *S. pneumoniae* należy badać stosując krążki zawierające 1 µg oksacyliny; szczepy wykazujące strefę zahamowania ≥20 mm mogą być traktowane jako wrażliwe na cefepim.

Termin “wrażliwy” wskazuje, że wzrost drobnoustroju chorobotwórczego będzie prawdopodobnie hamowany przez stężenia leku osiągnięte we krwi. Termin “średnio wrażliwy” wskazuje, że drobnoustroj chorobotwórczy powinien być wrażliwy na antybiotyki, jeśli stosuje się duże dawki lub gdy zakażenie obejmuje tkanki i płyny ustrojowe, w których osiągnięte są duże stężenia antybiotyku (np. płyn śródmiąższowy i mocz). Określenie “oporny” wskazuje, że stężenia, jakie antybiotyk uzyskuje w tkankach, nie dają szansy na zahamowanie wzrostu drobnoustroju chorobotwórczego i należy zastosować inne leczenie.

Badanie wrażliwości drobnoustrojów z użyciem krążków zawierających cefepim jest uzasadnione faktem, iż wykazano, że antybiotyk ten działa *in vitro* na wiele szczepów wykazujących oporność przy zastosowaniu krążków z innymi antybiotykami β-laktamowymi. Krążków zawierających cefepim nie należy używać do oznaczania wrażliwości drobnoustrojów na inne cefalosporyny. Zgodnie ze standaryzowanymi procedurami kontroli jakości badań, do oznaczania lekooporności należy używać szczepów kontrolnych.

Metody rozcieńczeniowe

Wartości MIC uzyskiwane w standaryzowanych metodach rozcieńczeniowych lub w metodach równoważnych (np. E-testTM), należy interpretować według poniżej przedstawionych zasad:

Drobnoustroj	MIC [µg/ ml]		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Drobnoustroje inne niż <i>Haemophilus spp.*</i> i <i>S. pneumoniae*</i>	≤8	16	>32
<i>Haemophilus spp.*</i>	≤2	–*	–*
<i>Streptococcus pneumoniae*</i>	≤0,5	1*	≥2

* UWAGA. Wrażliwość wyizolowanych szczepów zaznaczonych gatunków bakterii powinna być badana specjalistycznymi metodami. W przypadku szczepów *Haemophilus spp.* wartości MIC powyżej 2 µg/ml należy traktować jako wynik wątpliwy, nakazujący przeprowadzenie dalszych badań wrażliwości. Jeżeli izolowany szczep *S. pneumoniae* nie pochodzi od pacjenta z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, to zakażenie spowodowane pneumokokami średnio wrażliwymi według wartości MIC, może reagować na leczenie cefepimem.

W metodach rozcieńczeniowych, podobnie jak w metodach dyfuzyjnych, należy stosować szczepy kontrolne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

W Tabeli 3. podano średnie wartości stężeń cefepimu w osoczu w zależności od czasu, u zdrowych, dorosłych mężczyzn, którym podano jednorazowo 500 mg, 1 g i 2 g cefepimu w 30-minutowej infuzji dożylniej lub wstrzyknięciu domięśniowym (wchłanianie cefepimu po podaniu domięśniowym jest całkowite).

W Tabeli 4. podano wartości średnich stężeń cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych, oznaczanych po podaniu tych samych dawek leku.

Tabela 3. Średnie stężenia cefepimu w osoczu u zdrowych mężczyzn [$\mu\text{g/ml}$]

Dawka cefepimu	Czas pobrania próbki					
	0,5 godz.	1 godz.	2 godz.	4 godz.	8 godz.	12 godz.
500 mg <i>iv.</i>	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g <i>iv.</i>	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g <i>iv.</i>	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg <i>im.</i>	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g <i>im.</i>	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g <i>im.</i>	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Tabela 4. Średnie stężenia cefepimu w tkankach i płynach ustrojowych u zdrowych mężczyzn [$\mu\text{g/ml}$]

Tkanka lub płyn ustrojowy	Dawka (podanie dożylne)	Średni czas pobrania próbki od momentu podania leku [godz.]	Średnie stężenie w tkance [$\mu\text{g/g}$] lub płynie ustrojowym [$\mu\text{g/ml}$]
Mocz	500 mg	0-4	292
	1 g	0-4	926
	2 g	0-4	3120
Żółć	2 g	9,4	17,8
Płyn otrzewnowy	2 g	4,4	18,3
Płyn wysiękowy	2 g	1,5	81,4
Błona śluzowa oskrzeli	2 g	4,8	24,1
Plwocina	2 g	4,0	7,4
Gruczoł krokowy	2 g	1,0	31,5
Wrostek robaczkowy	2 g	5,7	5,2
Pęcherzyk żółciowy	2 g	8,9	11,9

Cefepim jest metabolizowany do N-metylopirolidyny, która następnie ulega szybkiemu przekształceniu do N-tlenku. Z moczem wydala się około 85% podanej dawki cefepimu; w postaci niezmienionej występuje on w dużych stężeniach w moczu. Mniej niż 1% podanej dawki wydalone jest z moczem jako N-metylopirolidyna, 6,8% jako jej N-tlenek i 2,5% jako epimer cefepimu. Wiązanie cefepimu z białkami wynosi około 16,4% i jest niezależne od stężenia leku w surowicy.

Średni okres półtrwania cefepimu po podaniu dawek w zakresie od 250 mg do 2 g wynosi około 2 godziny. U zdrowych ochotników otrzymujących dożylnie dawki do 2 g co 8 godzin przez okres 9 dni nie stwierdzano kumulacji leku w organizmie. Całkowity klirens cefepimu wynosi średnio 120 ml/min. Średni klirens nerkowy cefepimu wynosi 110 ml/min, co wskazuje, że lek wydalany jest prawie wyłącznie przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego.

Podeszły wiek

U zdrowych ochotników w wieku ≥ 65 lat, którym podawano dożylnie pojedynczą dawkę 1 g produktu Maxipime, stwierdzono większe wartości AUC i zmniejszony klirens nerkowy cefepimu w porównaniu z młodszymi ochotnikami. U pacjentów w podeszłym wieku z osłabioną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawkowania cefepimu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka cefepimu u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby, którym podawano jednorazowo 1 g leku, pozostawała niezmieniona. Farmakokinetyka cefepimu nie zmieniała się w klinicznie istotnym stopniu także u pacjentów z mukowiscydozą; u tych pacjentów nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Maxipime.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, okres półtrwania cefepimu wydłuża się, z zachowaniem liniowej zależności między klirensiem całkowitym a klirensiem kreatyniny. Zależność ta stanowi podstawę do wyznaczania dawkowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). Średni okres półtrwania cefepimu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wynosi 13 godzin u pacjentów hemodializowanych i 19 godzin u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę cefepimu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u pacjentów w wieku od 2,1 miesiący do 11,2 lat, stosując dawkę 50 mg/kg mc. w infuzjach dożylnych lub we wstrzyknięciach domięśniowych; dawki wielokrotne podawano co 8 lub 12 godzin przez co najmniej 48 godzin. Średnie stężenia cefepimu w osoczu, obserwowane w stanie stacjonarnym uzyskiwanym po wielokrotnym podawaniu dożylnym, były podobne do osiągniętych po pierwszej dawce; po podawaniu wielokrotnym obserwowano znikomą kumulację leku.

Po domięśniowym podawaniu cefepimu, średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte w stanie stacjonarnym wynosiło 68 $\mu\text{g/ml}$ i występowało średnio po 0,75 godziny od podania. Najniższe średnie stężenie cefepimu w stanie stacjonarnym podczas podawania domięśniowego wynosiło po 8 godzinach od podania 6 $\mu\text{g/ml}$. Dostępność biologiczna cefepimu po podaniu domięśniowym wynosiła średnio 82%.

Inne parametry farmakokinetyczne cefepimu wyznaczone u niemowląt i dzieci nie różniły się od siebie po podaniu pierwszej dawki leku oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego, niezależnie od stosowanego schematu dawkowania, tj. co 12 lub 8 godzin. Nie stwierdzono także różnic w farmakokinetyce leku w zależności od wieku lub płci. Po jednorazowym podaniu dożylnym, klirens całkowity cefepimu wynosił średnio 3,3 ml/min/kg, a średnia objętość dystrybucji wynosiła 0,3 l/kg. Średni okres półtrwania wynosił 1,7 godziny. Z mocem wydalano się w stanie niezmienionym średnio 60,4% dawki, a klirens nerkowy był podstawową drogą eliminacji i wynosił średnio 2,0 ml/min/kg.

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu Maxipime u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Z danych farmakokinetycznych uzyskanych w grupie pacjentów w wieku powyżej

2 miesiące wynika, że dla dzieci od 1 do 2 miesięcy życia można rozważać dawkę 30 mg/kg mc. co 12 lub 8 godzin. Obie dawki, tj. 50 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku powyżej 2 miesięcy życia i 30 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku do 2 miesięcy, są porównywalne do dawki 2 g podawanej dorosłym.

Ewentualne podawanie produktu Maxipime pacjentom w 1. i 2. miesiącu życia należy starannie monitorować.

Stężenia cefepimu uzyskiwane w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu ze stężeniami w osoczu przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Średnie stężenia cefepimu w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz proporcje tych stężeń u niemowląt i dzieci* (w nawiasach podano odchylenia standardowe)

Czas pobrania próbki [godz.]	N	Stężenie w osoczu [$\mu\text{g/ml}$]	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym [$\mu\text{g/ml}$]	Stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu
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)

* Pacjenci w wieku od 3,1 miesiący do 12,0 lat, średnio 2,6 (3,0) roku. Pacjenci z podejrzeniem zakażenia ośrodkowego układu nerwowego byli leczeni cefepimem w dawce 50 mg/kg mc., podawanej w 5–20 minutowej infuzji dożylniej co 8 godzin. Próbkę osocza i płynu mózgowo-rdzeniowego pobierano od wybranych pacjentów po zakończeniu infuzji, w 2. lub 3. dniu leczenia cefepimem.

Poprawę kliniczną obserwowano u pacjentów z mukowiscydozą (n=24, średnia wieku 15 lat, zakres wiekowy 5–47 lat), leczonych produktem Maxipime z powodu ostrych zakażeń płuc. W tej grupie pacjentów antybiotykoterapia może jednak nie doprowadzić do eradykacji drobnoustrojów. Nie obserwowano klinicznie znaczących zmian w farmakokinetyce cefepimu u pacjentów z mukowiscydozą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, wpływ na płodność

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, ukierunkowanych na ocenę ryzyka rakotwórczego działania cefepimu, jednak wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cefepim nie jest genotoksyczny. Standardowe badania na szczurach wykazały, że cefepim nie ma wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina w ilości 725 mg/g cefepimu w celu utrzymania pH gotowego roztworu w granicach 4,0 - 6,0.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Maxipime nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce ani w tym samym worku infuzyjnym.

Zgodność z płynami infuzyjnymi

Podawanie dożyłne

Produkt Maxipime w zakresie stężeń od 1 do 40 mg/ml jest zgodny z następującymi płynami do podawania dożylnego: 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% i 10% roztworem glukozy, roztworem mleczanu sodu do wstrzykiwań M/6, 5% roztworem glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu, roztworem Ringera z mleczanami w 5% roztworze glukozy.

Tabela 6.

Zgodność i trwałość roztworów produktu Maxipime z innymi lekami i płynami do infuzji.

Stężenie cefepimu	Produkt dodawany i jego stężenie	Roztwór do infuzji dożyłnej	Okres trwałości roztworu	
			w temp. pokojowej, bez ochrony przed światłem	w lodówce
40 mg/ml	Amikacyna 6 mg/ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
40 mg/ml	Ampicylina 1 mg/ml	5% roztwór glukozy	8 godz.	8 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 10 mg/ml	5% roztwór glukozy	2 godz.	8 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 1 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	24 godz.	48 godz.
40 mg/ml	Ampicylina 10 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	8 godz.	48 godz.
4 mg/ml	Ampicylina 40 mg/ml	0,9% roztwór NaCl	8 godz.	8 godz.
4–40 mg/ml	Klindamycyna 0,25 – 6 mg/ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Heparyna 10 – 50 j./ml	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Chlorek potasu 10 – 40 mEq/l	0,9% roztwór NaCl lub 5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni
4 mg/ml	Teofilina 0,8 mg/ml	5% roztwór glukozy	24 godz.	7 dni

Ze względu na niezgodność fizyczną lub chemiczną roztworów produktu Maxipime (podobnie jak większości innych antybiotyków β -laktamowych), nie należy mieszać z roztworami metronidazolu, wankomycyny, gentamycyny, siarczanu tobramycyny lub siarczanu netylmycyny. Jeżeli wskazane jest jednoczesne stosowanie z wymienionymi powyżej antybiotykami, każdy z tych antybiotyków może być podawany oddzielnie.

Podawanie domięśniowe

Roztwory produktu Maxipime, przygotowane według zaleceń podanych w Tabeli 7., są trwałe przez 24 godziny.

Produkt Maxipime wykazuje zgodność z następującymi rozpuszczalnikami: jałową wodą do wstrzykiwań, 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% roztworem glukozy, wodą do wstrzykiwań z dodatkiem parabenów lub alkoholu benzylowego, 0,5% lub 1% roztworem chlorowodoru lidokainy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Roztwory produktu Maxipime do podawania dożylnego, przygotowane po zmieszaniu leku z płynami, z którymi wykazuje zgodność (patrz punkt 6.2), są trwałe przez 24 godziny w kontrolowanej temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub przez 7 dni przechowywane w lodówce (2°C–8°C). Roztwory produktu Maxipime do podawania domięśniowego, przygotowane według zaleceń podanych w Tabeli 7., są trwałe przez 24 godziny. W kontrolowanej temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub przez 7 dni przechowywane w lodówce (2°C–8°C) są trwałe, jeśli zastosowano rozpuszczalnik, z którym produkt wykazuje zgodność (patrz punkt 6.2).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt w postaci proszku należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze do 30°C, chronić od światła.

Przechowywanie roztworów: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka szklana zabezpieczona kapslem, w tekturowym pudełku; fiolka zawiera proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ilości odpowiadającej 2 g cefepimu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Uwaga. Roztwory produktów leczniczych stosowanych parenteralnie należy przed podaniem pacjentowi obejrzeć, czy nie zawierają cząstek stałych. Roztwory zawierające stałe cząstki nie nadają się do podania.

Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, roztwory produktu Maxipime mogą ciemnieć do zabarwienia żółtego lub bursztynowego, co nie ma wpływu na aktywność leku.

Tabela 7. Zasady przygotowania roztworów produktu Maxipime

Droga podawania i dawka	Zalecana objętość rozpuszczalnika [ml]	Przybliżona objętość otrzymanego roztworu [ml]	Przybliżone stężenie cefepimu [mg/ml]
Podanie dożylne			
500 mg	5	5,7	90
1 g	10	11,4	90
2 g	10	12,8	160
Podanie domięśniowe			
500 mg	1,5	2,2	230
1 g	3,0	4,4	230

Podawanie dożylnie

Dożylną drogę podawania cefepimu zaleca się u pacjentów z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zakażeniami, zwłaszcza w przypadkach z ryzykiem wystąpienia wstrząsu.

Przed **bezpośrednim dożylnym podaniem**, produkt Maxipime należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań, 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 7. Roztwór leku należy powoli podawać bezpośrednio do żyły przez 3-5 minut lub poprzez zestaw do infuzji, podczas dożylnego podawania pacjentowi odpowiedniego płynu (patrz punkt 6.2: "Zgodność z płynami infuzyjnymi").

W celu podania produktu Maxipime w dawce 500 mg, 1 g lub 2 g w **infuzji dożylnej**, zawartość fiołki należy rozpuścić tak jak opisano powyżej w celu przygotowania iniekcji do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego, a następnie uzyskany roztwór rozcieńczyć odpowiednią ilością zgodnego z nim płynu infuzyjnego. Czas trwania infuzji dożylnej powinien wynosić około 30 minut.

Podawanie domięśniowe

Produkt Maxipime należy rozpuścić w jednym z płynów: jałowej wodzie do wstrzykiwań, 0,9% roztworze chlorku sodu, 5% roztworze glukozy lub wodzie do wstrzykiwań z dodatkiem parabenów lub alkoholu benzylowego. Tak przygotowany roztwór należy wstrzykiwać głęboko domięśniowo w duży mięsień (np. górny zewnętrzny kwadrat mięśnia pośladkowego wielkiego *gluteus maximus*).

W badaniach farmakokinetycznych podawano w jedno miejsce do 1 g cefepimu (<3,1 ml roztworu); maksymalną dawkę domięśniową (2 g/6,2 ml) podawano w dwa miejsca.

Produkt Maxipime może być rozpuszczany w 0,5% lub 1,0% roztworach chlorowodoru lidokainy, jednak dodatek środka miejscowo znieczulającego zazwyczaj nie jest konieczny, gdyż domięśniowe wstrzykiwanie leku jest bezbolesne lub powoduje niewielki ból.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7463

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17.12.1997 / 16.01.2003 / 22.10.2004 / 27.12.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-03-22

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15