

14

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4856, 14.05.2009
Одобрено:	34 / 24.03.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МАХИРИМЕ 1g прах за инжекционен разтвор

(Cefepime Hydrochloride Monohydrate)

МАКСИПИМ

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1g сефериме (като сефериме hydrochloride monohydrate).

За помощните вещества вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Сефериме hydrochloride представлява бял до светло жълт стерилен прах, разтворим във вода.

Полученият разтвор МАХИРИМЕ® е от безцветен до кехлибарено жълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

ВЪЗРАСТНИ

МАХИРИМЕ® е показан за лечение при възрастни на инфекции, изброени по-долу, причинени от чувствителни бактерии:

- Инфекции на долните дихателни пътища, включително пневмония и бронхит;
- Инфекции на пикочните пътища, както усложнени включващи пиелонефрит, така и неусложнени инфекции;
- Инфекции на кожата и кожните структури;
- Интра-абдоминални инфекции включително перитонити и инфекции на жлъчния тракт;
- Гинекологични инфекции;
- Септицемия;
- Емпирична терапия при пациенти с фебрилна неутропения

Сефериме като монотерапия е показан за емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения. При пациенти с висок риск от тежки инфекции /например пациенти с анамнеза за наскоро прекарана трансплантация на костен мозък и с придружаваща хипотония, с основно хематологично злокачествено заболяване или с тежка или продължителна неутропения/ антиминокробната монотерапия може да бъде неподходяща. Няма достатъчно данни за установяване ефективността на монотерапията с сефериме при такива пациенти

(вж т. 5.1.)



MAXIPIME® е показан също за профилактика в хирургическата практика при пациенти подложени на коремни операции /вж. т.5.1/.

ПЕДИАТРИЯ

MAXIPIME® е показан за лечение в педиатрията при инфекции изброени по-долу, причинени от чувствителни бактерии:

- Пневмония
- Инфекции на пикочните пътища, както усложнени включващи пиелонефрит, така и неусложнени инфекции;
- Инфекции на кожата и кожните структури;
- Септицемия;
- Емпирична терапия при пациенти с фебрилна неутропения

Ceferime като монотерапия е показан за емпирично лечение на пациенти с фебрилна неутропения. При пациенти с висок риск от тежки инфекции /например пациенти с анамнеза за наскоро прекарана трансплантация на костен мозък и с придружаваща хипотония, с основно хематологично злокачествено заболяване или с тежка или продължителна неутропения/ антиминокробната монотерапия може да бъде неподходяща. Няма достатъчно данни за установяване ефективността на монотерапията с ceferime при такива пациенти (вж. т. 5.1.)

- Бактериален менингит

Взимането на материал, изолиране на култури и изследвания за чувствителност трябва да се проведат когато е необходимо да се определи чувствителността на причинителя/лите към ceferime. Емпирична терапия с Maxipime може да се започне, преди да са известни резултатите от изследванията, но след като станат известни лечението трябва да се коригира според тях.

Поради своя широк спектър на действие и бактерицидна активност срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, MAXIPIME® може да се използва като монотерапия преди да се идентифицира причинителя. При пациенти, които са рискови за смесени аеробно-анаеробни инфекции, особено ако има бактерии, нечувствителни на цефепим се препоръчва едновременно начално лечение с анти-анаеробно средство преди да е известен точния/те причинител/и. След като резултатите от изследването станат известни се преценява необходимостта от комбинирана терапия на MAXIPIME® с други анти-инфекциозни средства според чувствителността на изолираните причинители.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ



МАХІРІМЕ® може да се прилага венозно или мускулно. Дозировката и начинът на приложение варират според чувствителността на причинителите, тежестта на инфекцията, бъбречната функция на пациентите и тяхното общо състояние.

МАХІРІМЕ® се разтваря, като се използва разтворител в обеми, посочени в таблица 1. Разтворителите са посочени в таблицата.

Таблица 1. Приготвяне на разтвори Махіріме

	Обем на прибавения разтворител (ml)	Приблизителен обем във флакона (ml)	Приблизителни концентрации на Cefepime (mg/ml)
ВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ			
1 g флакон	10,0	11,4	90
МУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ			
500 mg флакон	1,5	2,2	230
1 g флакон	3,0	4,4	230

Интравенозно приложение: Интравенозното приложение е за предпочитане при пациенти с тежки или животозастрашаващи инфекции, особено ако съществува опасност от шок.

При **директно венозно приложение**, пригответе Махіріме със стерилна вода за инжекции, 5% декстроза или 0,9% натриев хлорид, като използвате обеми за разтваряне показани в таблица 1. Инжектирайте разтвора директно във вената за период от три до пет минути или инжектирайте в инфузионната система, за да получи пациента съвместим венозен разтвор (виж т.6.2).

За **венозна инфузия** флакон от 500 mg, 1 g или 2 g Махіріме трябва да се разтвори както е посочено по-горе за директно интравенозно приложение, след това да се прибави към съответното количество от получения разтвор към интравенозен контейнер с един от съвместимите венозни инфузионни разтвори посочени в т.6.2. Полученият разтвор трябва да се приложи за период от около 30 минути.

Мускулно приложение: Махіріме трябва да се приготви с един от следните разтворители като се използват обеми дадени в таблица 1: стерилна вода за инжекции, 0,9% натриев хлорид, 5% декстроза или бактериостатична вода за инжекции с парабени или бензил алкохол, след това да се приложи дълбоко мускулно в големи мускулни групи (като горния външен квадрант на глутеусите).



При фармакокинетичните изследвания, дози до 1 g (обеми < 3.1 ml) се прилагат като инжекции в едно място на инжектиране; максималната мускулна доза (2g/6.2 ml) се прилага на две инжекционни места.

Въпреки, че Махипіме може да се приготви с 0.5% или 1% Lidocaine hydrochloride, обикновено не се изисква такова приложение, понеже Махипіме при мускулно приложение причинява лека болка или е безболезнен.

Препоръчвана дозировка

Възрастни и деца > 40 kg

Препоръчаните дози при възрастни и деца с телесно тегло > 40 kg с нормална бъбречна функция са представени в таблица 2.

ТАБЛИЦА 2

Препоръчвани дозови схеми при възрастни и деца с тегло > 40 kg с нормална бъбречна функция*

ТЕЖЕСТ НА ИНФЕКЦИЯТА	Дозировка и начин на приложение	Дозов интервал
Лека до умерена по тежест инфекция на пикочните пътища	500 mg до 1 g IV или IM	На 12 часа
Леки до умерени по тежест други инфекции (без пикочни инф.)	1 g IV или IM	На 12 часа
Тежки инфекции	2 g IV	На 12 часа
Много тежки или животозастрашаващи инфекции	2 g IV	На 8 часа

* Обикновено продължителността на терапията е 7-10 дни; по-тежките инфекции изискват по-продължителна терапия. За емпирично лечение на фебрилната неутропения, обикновено продължителността на терапията е 7 дни или до преодоляване на неутропенията.



Профилактика в хирургическата практика (при възрастни): Препоръваните дозировки за предотвратяване на бактериални инфекции по време на хирургическа намеса и след това, са както следва:

- Единична интравенозна доза от 2g MAXIPIME (30-минутна инфузия), която започва 60 минути преди първоначалния разрез. Единична доза от 500 mg metronidazole венозно трябва да се приложи веднага след приключване на вливането на MAXIPIME. Дозата metronidazole трябва да се приготви и приложи в съответствие с техническите особености на лекарствения продукт. Тъй като MAXIPIME и metronidazole са несъвместими, двата лекарствени продукта не трябва да се смесват в един съд (вж. т. 6.2); препоръчва се да се измие инфузионната тръба със съвместима течност преди прилагане на metronidazole. Ако хирургическата процедура трае повече от 12 часа, трябва да се приложи при необходимост втора доза MAXIPIME, последвана от metronidazole 12 часа след първата профилактична доза.

Пациенти с увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция дозировката на сефериме трябва да се коригира, за да компенсира по-бавното елиминиране през бъбреците. Препоръчаната начална доза сефериме при пациенти с лека до умерена по тежест бъбречна дисфункция трябва да бъде както при пациенти с нормална бъбречна функция. Препоръчаната поддържаща доза на сефериме при пациенти с бъбречно увреждане е представена в таблица 3.

Когато разполагаме само с данни за серумния креатинен, може да се използва следната формула /уравнение на Кокрофт и Голт/ за изчисляване на креатининовия клирънс. Серумният креатинин трябва да представлява steady state на бъбречната функция.

Мъже: Креатининов клирънс $(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = \frac{\text{тегло (kg)} \times (140 - \text{възрастта})}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dL)}}$

Жени: 0.85 x стойността, изчислена за мъжете по горната формула

Таблица 3 : Поддържащи дози при възрастни с бъбречно увреждане

Креатининов Клирънс ml/min	ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ПОДДЪРЖАЩА ДОЗА			
	>50 (Нормална доза, без корекции)	2 g на 8 часа	2 g на 12 часа	1 g на 12 часа



30-50	2 g на 12 часа	2 g на 24 часа	1 g на 24 часа	500 mg на 24 ч.
11-29	2 g на 24 часа	1 g на 24 часа	500 mg на 24 ч.	500 mg на 24 ч.
≤ 10	1 g на 24 часа	500 mg на 24 ч.	250 mg на 24 ч.	250 mg на 24 ч.
Хемодиализа*	500mg на 24 часа	500mg на 24 часа	500mg на 24 часа	500mg на 24 часа

* Фармакокинетичният модел показва, че тези пациенти трябва да получават по-малка доза. Пациенти на хемодиализа докато получават сеферите трябва да получават следната доза: натоварваща доза от 1 g за първия ден, след което 500 mg на ден за всички инфекции с изключение на фебрилна неутропения, където дозата е 1g на ден. В дните за хемодиализа сеферите трябва да се прилага непосредствено след диализната сесия. При възможност сеферите трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Пациенти на диализа. При пациенти подложени на хемодиализа, около 68% от общото количество сеферите намиращо се в организма в началото на диализата се отстранява за три часовия период на диализа. При пациенти, подложени на продължителна амбулаторна перитонеална диализа, сеферите може да се приложи в същата доза препоръчвана при пациенти с нормална бъбречна функция, т.е. 500 mg, 1 g или 2 g в зависимост от тежестта на инфекцията, но интервалът между дозите трябва да бъде 48 часа.

Педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция

Тъй като екскрецията с урината е основния път на елиминиране на сеферите при педиатричните пациенти (вж. т. 5.2), трябва да се има предвид корекция на дозата на МАХИМЕ при тази популация. Както е посочено в таблица 3, трябва да се приложи същото увеличаване на интервала между дозите и/или редукция на дозата. Когато има само стойности на серумен креатинин, креатининовият клирънс може да се изчисли по един от следните методи:

$$\text{Креатининов клирънс (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{0.55 \times \text{височината (centimeters)}}{\text{серумен креатинин (mg/dL)}}$$

или

$$\text{Креатининов клирънс (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{0.52 \times \text{височината (centimeters)}}{\text{Серумен креатинин (mg/dL)}} - 3.6$$

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрични пациенти с нормална бъбречна функция (на възраст над 1 месец)

Препоръчвани дозировки:



Пневмония, тикочни инфекции, инфекции на кожата и кожните структури: Пациенти > 2 месеца с тегло ≤ 40 kg : 50 mg/kg на 12 часа за 10 дни. За тежки инфекции се прилага 8 часов дозов интервал.

Септицемия, бактериален менингит и емпирично лечение на фебрилната неутропения: Пациенти > 2 месеци с тегло ≤ 40 kg: 50 mg/kg на 8 часа за 7-10 дни.

Опитът от лечение с МАХІРІМЕ при педиатрични пациенти < 2 месеци е ограничен. Данните получени след използване на доза от 50 mg/kg и моделиране на фармакокинетичните параметри, получени от пациенти > 2 месеци показват, че дозировка от 30mg/kg на 12 часа или на 8 часа може да се приложи при пациенти на възраст от 1 до 2 месеца. Двете дози от 50 mg/kg за пациенти 2 месеца и 30 mg/kg за пациенти между 1 и 2 месеци са сравними на доза от 2g при възрастни. Приложението на Махіріме при тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава.

При педиатрични пациенти с телесно тегло > 40 kg се прилага дозировката, препоръчвана за възрастни (вж. таблица 2). Дозировката при педиатричните пациенти не трябва да надвишава максималната препоръчвана дозировка за възрастни (2g на 8 часа). Опитът с приложение на лекарството мускулно при педиатрични пациенти е ограничен.

Пациенти в напреднала възраст

Тъй като пациентите в напреднала възраст са по-склонни към намаляване на бъбречната функция, дозата трябва да се определя внимателно и бъбречната функция да се следи. Препоръчва се корекция на дозата, ако има бъбречно увреждане (виж т. 4.4)

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към махіріме или някоя от съставките на продукта.

МАХІРІМЕ е противопоказан при пациенти с предхождащи данни за свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт, цефалоспорини, пеницилини или други бета-лактамни антибиотици.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

При пациенти с увредена бъбречна функция, като намаление на отделянето на урината в резултат на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) или други състояния, които могат да компрометират бъбречната функция, дозировката на МАХІРІМЕ трябва да се коригира, за да се компенсира по-бавното бъбречно елиминиране. Тъй като се получават високи серумни концентрации на антибиотици при обичайни дозировки прилагани на пациенти с бъбречно увреждане или други



състояния, които могат да навредят на бъбречната функция, когато тези пациенти са на сефериме, поддържащите дозировки на сефериме трябва да се намалят. Повторните дозировки трябва да се определят в зависимост от степента на бъбречното увреждане, тежестта на инфекцията и чувствителността на микроорганизмите (вж. т. 4.2 и 5.2).

Тежки нежелани лекарствени реакции, включително обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, гърчове (включително status epilepticus без гърчове) и/или бъбречно увреждане са наблюдавани в постмаркетинговия период (вж. т. 4.8). Повечето случаи са наблюдавани при пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози MAXIPIME надвишаващи препоръчаните. Общо взето, симптомите на невротоксичност изчезват след преустановяване прилагането на сефериме и/или след хемодиализа. В някои случаи, обаче, изходът е бил фатален.

Специални предупреждения и предпазни мерки за тази група лекарства

За диария, свързана с Clostridium difficile (CDAD) се съобщава при употребата на почти всички антибактериални средства, включително MAXIPIME, като случаите варират от лека диария до колит с фатален изход. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които получат диария вследствие употребата на антибиотик. Необходимо е внимателно снемане на анамнеза, тъй като CDAD настъпва два месеца след прилагане на антибактериални средства. При подозрение или потвърждение на CDAD, може да се наложи преустановяване на антибиотик, който не е насочен срещу C.difficile.

Бъбречната функция трябва да се мониторира внимателно, ако лекарства с нефротоксичен потенциал като аминоклозиди и мощни диуретици се прилагат заедно с MAXIPIME .

Специфични за продукта предупреждения и предпазни мерки

Антибиотиците трябва да се прилагат с внимание при пациенти, показали някаква форма на алергия, особено към лекарства. Ако настъпи алергична реакция към MAXIPIME е необходимо прекъсване на лечението и приложение на съответната терапия. Тежки реакции на свръхчувствителност изискват epinephrine и поддържаща терапия.

Както и при други антибиотици, употребата на MAXIPIME може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Ако настъпи суперинфекция по време на терапия се взимат необходимите мерки.

Употребата на това лекарство по време на бременност трябва да става само при ясни индикации.



Необходимо е повишено внимание , когато сефериме се прилага при кърмачки /вж. т.4.6/.

Пациенти в напреднала възраст

От повече от 6,400 възрастни пациенти лекувани с МАХІРІМЕ в клинични проучвания, 35% са били на възраст 65 години или повече и 16% са били на 75 години или повече. В клинични изследвания, когато гериатрични пациенти са получавали обичайната препоръчвана доза за възрастни, клиничната ефективност и безопасност са били сравними с тези при не-гериатрични пациенти, освен в случаите когато пациентите са имали бъбречно увреждане.

Има известно леко удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс в сравнение с тези при по-млади пациенти. Препоръчва се корекция на дозата, ако бъбречната функция е компрометирана /вж. т.4.2/.

Известно е, че сефериме се екскретира главно през бъбреците и рискът от токсична реакция към това лекарство може да е по-висок при пациенти с увредена бъбречна функция. Тъй като бъбречната функция се уврежда по-често при пациенти в напреднала възраст, е необходимо особено внимание при определяне на дозировката и проследяване на бъбречната функция /вж. т. 4.8 и 5.1/.

При пациенти в напреднала възраст с бъбречно увреждане, които са получавали обичайните дози сефериме, са били наблюдавани тежки нежелани лекарствени реакции, включително обратима енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонуси , гърчове (включително status epilepticus без гърчове) и/или бъбречно увреждане (вж. 4.2 и 4.8).

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВА И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не се правени проучвания за взаимодействия с други лекарства.

Възможно е да се получи фалшиво положителен тест на Coombs /вж т.4.8/.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Няма достатъчно данни от употребата на сефериме при бременни.

Изследванията за репродуктивност, проведени при мишки, плъхове и зайци не са показали данни за директно или индиректно увреждане на фетуса.

Тъй като от изследванията за репродуктивност при животни не винаги може да се съди за реакцията при хората, това лекарство може да се използва при бременност само ако има ясни индикации за употреба.



Сеферите се екскретира в много малки количества в кърмата. Следователно внимание се изисква когато Махирите се прилага при кърмачки.

4.7. ЕФЕКТ ПРИ ШОФЬОРИ И РАБОТА С МАШИНИ

Не е изследван ефектът на Махирите при шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

В таблицата по-долу са описани всички нежелани лекарствени реакции, включени в CCDS, които са подредени по честота както следва:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$), и с неизвестна честота /не може да се определи от наличните данни/.

Във всяка група нежеланите ефекти са подредени по тежест в низходящ ред.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции наблюдавани при клинични проучвания или през постмаркетинговия период

Система Орган Клас	Честота	Термин по MedDRA
<u>Инфекции и инфестации</u>	<u>нечести</u>	<u>Кандидиаза на устната кухина, вагинална инфекция</u>
	<u>Редки</u>	<u>Кандидиаза</u>
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	<u>Много чести</u>	<u>Положителен тест на Coombs</u>
	<u>Чести</u>	<u>Удължено протромбиново време, парциално тромбoplastиново време, анемия, еозинофилия</u>
	<u>Нечести</u>	<u>Тромбоцитопения, левкопения, неутропения</u>
	<u>Неизвестно</u>	<u>Апластична анемия^a, хемолитична анемия, агранулоцитоза</u>
<u>Нарушения на имунната система</u>	<u>Редки</u> <u>Неизвестно</u>	<u>Анафилактична реакция</u> <u>Анафилактичен шок</u>
<u>Нарушения в метаболизма и храненето</u>	<u>неизвестно</u>	<u>Фалшиво положителна реакция за глюкоза в урината</u>
<u>Психични нарушения</u>	<u>Неизвестно</u>	<u>Състояние на обърканост, халюцинации</u>
<u>Нарушения на нервната система</u>	<u>Нечести</u>	<u>Главоболие</u>
	<u>Редки</u>	<u>Конвулсии, парестезия, променен вкус, замаяване</u>
	<u>неизвестно</u>	<u>Кома, ступор, енцефалопатия, променено съзнание, миоклонус</u>



<u>Съдови нарушения</u>	<u>Чести</u> <u>Редки</u> <u>Неизвестно</u>	<u>Флебит на мястото на инфузията</u> <u>Вазодилатация</u> <u>Хеморагия^a</u>
<u>Дихателни, торакални и медиастинални нарушения</u>	<u>Редки</u>	<u>Диспнея</u>
<u>Гастроинтестинални нарушения</u>	<u>Чести</u> <u>Нечести</u> <u>Редки</u> <u>Неизвестно</u>	<u>Диария</u> <u>Псевдомембранозен колит, колит, гадене, повръщане</u> <u>Коремна болка, констипация</u> <u>Гастроинтестинално нарушение</u>
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	<u>Чести</u>	<u>Покачване на аланин аминотрансферазата, аспартат аминотрансферазата, общия билирубин</u>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	<u>Чести</u> <u>Нечести</u> <u>Неизвестно</u>	<u>Обрив</u> <u>Еритема, уртикария, пруритус</u> <u>Токсична епидермална некролиза^a, Синдром на Stevens-Johnson^a, еритема мултиформе^a</u>
<u>Бъбречни и уринарни смущения</u>	<u>Нечести</u> <u>Неизвестно</u>	<u>Покачване на уреята в кръвта, серумния креатинин</u> <u>Бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия^a</u>
<u>Нарушения на половата система и гърдите</u>	<u>Рядко</u>	<u>Генитален сърбеж</u>
<u>Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение</u>	<u>Чести</u> <u>Нечести</u> <u>Редки</u>	<u>Реакция на мястото на инфузията, болка на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране</u> <u>пирексия, възпаление на мястото на инфузия</u> <u>втрисане</u>
<u>Изследвания</u>	<u>Чести</u>	<u>Повишена алкалин фосфатаза</u>

† Източник на честотата на нежеланите реакции: Cefepime Hydrochloride injection, Company Core Data Sheet (CCDS) от 19 декември 2001.

a: Нежелани реакции, които могат да са свързани с други съединения от същия клас лекарства.

Профилът на безопасност на Махириме при малки и големи деца е подобен на този при възрастни. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, които се считат свързани с Махириме в клиничните проучвания са кожни обриви.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ



В случаи на тежко предозиране, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, хемодиализата ще помогне за отстраняване на сефериме от организма; перитонеалната диализа няма стойност. Инцидентно предозиране може да настъпи ако големи дози се дават на пациенти с намалена бъбречна функция (вж. т. 4.2 и 4.3).

Симптомите на предозиране са: енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус, гърчове и нервно-мускулна възбудимост (вж. т. 4.8).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтичен клас: други β -лактамни антибиотици, АТС код: J01DA24

Микробиология

Сефериме е бактерицидно средство, което действа като потиска синтеза на бактериалната клетъчна стена. Има широк спектър на действие срещу голям брой грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, включително много щамове резистентни на аминоглюкозиди или цефалоспорини от трета генерация.

Сефериме е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази, притежава слаб афинитет към хромозомно кодираните бета-лактамази и има бърза пенетрация в клетките на грам-отрицателните бактерии.

В клинични изпитвания с *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*, сефериме се свързва с най-силен афинитет с пеницилин-свързващия протеин (РВР)3, следван от РВР 2, след това РВР 1a и 1b. Свързването с РВР 2 става със значително по-голям афинитет отколкото при други парентерални цефалоспорини. Това може да засили неговата антибактериална активност. Умереният афинитет на сефериме към РВР 1a и 1b вероятно също допринася за цялостната му бактерицидна активност.

Бактерицидното действие на сефериме е доказано с помощта на анализ и чрез определяне на минималните бактерицидни концентрации (МВС) за голям брой различни бактерии. Съотношението МВС/МИС за сефериме е ≤ 2 за повече от 80% от изолатите на всички грам-положителни и грам-отрицателни изследвани видове. Синергията с аминоглюкозиди е демонстрирана *in vitro*, основно с изолати на *Pseudomonas aeruginosa*.

Сефериме е активен срещу повечето от следните организми:

Грам-положителни аероби:

Staphylococcus aureus (вкл. бета-лактамазо продуциращи щамове);

Staphylococcus epidermidis (вкл. бета-лактамазо продуциращи щамове);

Други *Staphylococci* включващи *S.hominis*, *S.saprophyticus*



Streptococcus pyogenes (Group A streptococci);

Streptococcus agalactiae (Group B streptococci);

Streptococcus pneumoniae (вкл. с интермедиерна резистентност към пеницилин щамове с MIC спрямо пеницилин от 0.1 до 1 mcg/ml);

Други β -хемолитични Streptococci (Групи C, G, F), *S.bovis* (Group D), Str. Viridans.

Забележка: Повечето щамове ентерококи като *E. faecalis* и метицилин-резистентни стафилококи са резистентни и на повечето цефалоспорини включително и сефериме.

Грам-отрицателни аероби:

Acinetobacter calcoaceticus (подвид *antratus*, *lwoffii*)

Aeromonas hydrophila

Carpocytophaga sp.

Citrobacter sp. Вкл. *C. diversus*, *C.freundii*

Campylobacter jejunii

Enterobacter sp. Вкл. *E.cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae (вкл. beta-lactamase продуциращи щамове);

Haemophilus parainfluenzae

Hafnia alvei

Klebsiella sp. Вкл. *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *K.ozanae*

Legionella sp.

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (вкл. бета лактамазо-продуциращи щамове);

Neisseria gonorrhoeae (вкл. beta-lactamase продуциращи щамове);

Neisseria meningitidis

Pantoea agglomerans (известна преди това като *Enterobacter agglomerans*);

Proteus sp. Вкл. *P.mirabilis*, *P.vulgaris*

Providencia sp. Вкл. *P.rettgeri*, *P.stuartii*

Pseudomonas sp. Вкл. *P.aeruginosa*, *P.putida*, *P.Stutzeri*

Salmonella sp.

Serratia вкл. *S. marcescens*, *S. liquefaciens*

Shigella sp.

Yersinia enterocolitica

Забележка: Сефериме не е активен срещу повечето щамове на *Stenotrophomonas maltophilia* (известни преди като *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*).



Анаероби:

Bacteroides sp.

Clostridium perfringens

Fusobacterium sp.

Mobiluncus sp.

Peptostreptococcus sp.

Prevotella melaninogenica (известна преди като Bacteroides melaninogenicus)

Veillonella sp.

Забележка: Сефериме не е активен срещу Bacteroides fragilis и Clostridium difficile.

Придобитата резистентност спрямо избрани щамове може да варира по географски регион и време. Информация за локалната резистентност може да се предостави от бактериологичната лаборатория и да се вземе под внимание при избора на емпирична терапия.

ТЕСТОВЕ ЗА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Дифузионен тест

Лабораторните доклади със стандартизиран единичен диск за чувствителност съдържащ 30 mcg сефериме в съответствие с National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) трябва да интерпретира резултатите съобразно следните критерии:

Микроорганизми	mm		
	Чувствителни (S)	Интермедиерни (I)	Резистентни (R)
Всички микроорганизми освен Haemophilus spp.* S. pneumoniae*	≥ 18	15-17	≤ 14
Haemophilus spp.*	≥ 26	-*	-*

*Забележка: Изолати от тези щамове трябва да се тестват за чувствителност като се използват специализирани методи за изследване на чувствителност. Изолати от Haemophilus spp. със зони < 26 mm трябва да се считат за съмнителни и трябва да се подложат на по-нататъшни изследвания. Изолати на S. pneumoniae трябва да се изследват срещу дискове от 1 µg оксацилин; изолати с оксацилинови зони ≥ 20 mm се считат за чувствителни към сефериме.



Резултат “чувствителни” показва, че патогенът се инхибира от достигани концентрации на лекарството в кръвта. Резултат “Интермедиерни” показва, че микроорганизмът е чувствителен, когато се прилагат високи дози или когато приложението се ограничава до тъканите и течностите на организма (напр. интерстициалната течност и урина), в които се достигат високи нива на антибиотика. Резултат “Резистентни”, показва, че достиганите концентрации на антибиотика е малко вероятно да са инхибиторни и трябва да се избере друга терапия. Организмите трябва да се изследват с дискове сефериме поради това, че сефериме е показал активност *in vitro* срещу тези щамове, които са резистентни на други бета-лактамни дискове. Дисковете сефериме не трябва да се използват за изследване на чувствителност към други цефалоспорини. Стандартизирани процедури за качествен контрол изискват използването на контролни микроорганизми.

Дилуционни техники

При използване на стандартизирани дилуционни методи или еквивалентни (напр. Е-тест TM), стойностите на MIC, които се получават трябва да се интерпретират при използване на следните критерии:

Микроорганизъм	MIC (mcg/ml)		
	Чувствителен (S)	Интермедиерен (I)	Резистентен (R)
Други микроорганизми освен <i>Haemophilus spp.*</i> и <i>S. pneumoniae*</i>	≤ 8	16	> 32
<i>Haemophilus spp.*</i>	≤ 2	-*	-*
<i>Streptococcus pneumoniae*</i>	≤ 0.5	1*	≥ 2

*Забележка: Изолати на тези щамове се изследват за чувствителност при използване на специални методи на изследване. Щамове на *Haemophilus spp.* с MIC's по-големи от 2 mcg/ml трябва да се считат за съмнителни и трябва да се подложат на следващи изследвания. Ако *S.pneumoniae* не се изолира от пациенти с менингит, пневмококи с интермедиерни на сефериме MIC могат да се повлияят от терапия с сефериме.

Както и с дифузионната техника, дилуционната изисква използването на контролни лабораторни микроорганизми.

Данни от клинични изпитвания

Пациенти с фебрилна неутропения



Безопасността и ефикасността на емпиричната монотерапия с сефериме при пациенти с фебрилна неутропения са изследвани в две мултицентрови, рандомизирани проучвания, които сравняват монотерапия с сефериме (при доза 2 g IV на 8 часа) и монотерапия с ceftazidime (при доза 2 g IV на 8 часа). Тези проучвания включват 317 пациенти. В таблица 5 са дадени характеристиките на пациентите.

Таблица 5: Демографски данни за пациентите (само първи епизод)

Общо	Cefepime	Ceftazidime
	164	153
Средна възраст (год)	56.0 (от 18–82)	55.0 (от 16–84)
Мъже	86 (52%)	85 (56%)
Жени	78 (48%)	68 (44%)
Левкемия	65 (40%)	52 (34%)
Други хематологични злокачествени заболявания	43 (26%)	36 (24%)
Твърд тумор	54 (33%)	56 (37%)
Средно ANC nadir (клетки/ μ L)	20.0 (от 0–500)	20.0 (от 0–500)
Средна продължителност на неутропения (дни)	6.0 (от 0–39)	6.0 (от 0–32)
Венозен катетър	97 (59%)	86 (56%)
Профилактични антибиотици	62 (38%)	64 (42%)
Присаден костен мозък	9 (5%)	7 (5%)
SBP <90 mm Hg в началото	7 (4%)	2 (1%)

ANC = абсолютен брой на неутрофили; SBP = систолично кръвно налягане

В таблица 6 са дадени клиничните отговори. Във всички случаи сефериме е терапевтично еквивалентен на ceftazidime .

Таблица 6 : Клиничен отговор при емпирична терапия на пациенти с фебрилна неутропения

Резултати	% клиничен отговор	
	Cefepime (n=164)	Ceftazidime (n=153)
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, без нови фебрилни епизоди или инфекция, допуснати са перорални антибиотици за довършване на лечението	51	55
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, без нови фебрилни епизоди или инфекция, без перорални антибиотици след лечението	34	39
Всякаква промяна в лечението се допуска с животоспасяваща цел	93	97
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, допуснати са перорални антибиотици за довършване на лечението	62	
Първият епизод е преодолян без промяна в лечението, без перорални антибиотици след лечението	46	



Няма достатъчно данни в подкрепа на ефикасността на монотерапията с сефериме при пациенти с висок риск от сериозна инфекция /включително пациенти с анамнеза за наскоро извършена трансплантация на костен мозък и с хипотония, със злокачествено хематологично заболяване или с тежка или продължителна неутропения/. Няма данни за пациенти със септичен шок.

Профилактика в хирургическата практика:

Това показание се базира на рандомизирано, отворено, мултицентрово клинично изпитване при пациенти ≥ 19 години /средна възраст 66 години/ подложени на колоректална операция, при което интравенозното (IV) приложение на единична доза от 2 g MAXIPIME последвано от единична IV доза от 500 mg metronidazole (N = 307) е сравнимо с единична 2 g доза ceftioхone последвана от metronidazole (N = 308). Приложението варира от 0 до 3 часа преди първоначалния разрез. Клиничният отговор /отсъствие на инфекции на мястото на операцията и на интра-абдоминални инфекции през 6-те седмици след хирургическата намеса/ е 75% във всяка група пациенти /виж 4.2/.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Възрастни

Средните плазмени концентрации на сефериме наблюдавани при възрастни мъже на различни интервали от време след еднократно приложение на 30-минутна венозна инфузия или мускулна инжекция на 500 mg, 1 g и 2 g са сумирани в таблица 7.

ТАБЛИЦА 7: Средни плазмени концентрации на Сефериме ($\mu\text{g/ml}$) при здрави възрастни мъже

Сефериме	0,5 час	1 час	2 часа	4 часа	8 часа	12 часа
500 mg, i.v.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg i.m	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g i.m.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g i.m.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Абсорбция

След мускулно приложение сефериме се резорбира напълно.

Разпределение

Концентрациите на сефериме в специфичните тъкани и течности на организма са представени в таблица 8.

Плазменото протеинно свързване на сефериме е средно 16.4% и е независимо от концентрациите в серума.



Таблица 8. Средни концентрации на Сефериме в различни течности на организма (mcg/ml) и тъкани (mcg/g) в здрави възрастни мъже

Тъкани течности	или	Дози (I.V.)	Средно време на взимане на пробата след дозирането (ч)	Средни концентрации
Урина		500 mg	0-4	292
		1g	0-4	926
		2 g	0-4	3120
Жлъчка		2g	9,4	17,8
Перитонеална Течност		2 g	4,4	18,3
Интерстициална течност		2 g	1,5	81,4
Бронхиална мукоза		2 g	4,8	24,1
Храчка		2 g	4,0	7,4
Простата		2 g	1,0	31,5
Апендицит		2 g	5,7	5,2
Жлъчка		2 g	8,9	11,9

Метаболизъм

Сефериме се метаболизира до N-метилпиролидин, който бързо се конвертира до N-оксид. В урината се отделя около 85% от приложената доза като непроменен сефериме; високи концентрации непроменен сефериме се намират в урината. По-малко от 1% от приложената доза се отделя в урината като N-метилпиролидин, 6.8% като N-oxide и 2.5% като епимер на сефериме.

Екскреция

Средният елиминационен полуживот на сефериме е около 2 часа и не варира по отношение на дозата в диапазона от 250 mg до 2 g. Не се наблюдава кумулиране при здрави индивиди, получаващи дози до 2 g IV на всеки 8 часа в продължение на 9 дни. Тоталният телесен клирънс е средно около 120 ml/min. Средният бъбречен клирънс е 110 ml/min, което показва, че сефериме се елиминира най-вече чрез бъбречни механизми, главно гломерулна филтрация.

Специални популации

Наблюдавано е клинично подобрене след прилагане на MAXIPIME при лечение на остри белодробни усложнения при пациенти с кистозна фиброза (n=24, средна възраст 15 години, възрастов диапазон от 5 до 47 години). При тази популация лечението с антибиотик



да не постигне бактериологична ерадикация. При пациенти с кистозна фиброза не са наблюдавани клинически значими промени във фармакокинетичния профил на сефериме.

Увредена бъбречна функция

Елиминационният полуживот е удължен при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност с линейна зависимост между тоталния клирънс и креатининовия клирънс. На тази база се правят препоръки за корекция на дозата в тази група пациенти (виж 4.2). Средният елиминационен полуживот при пациенти с тежко увредена бъбречна функция, изискващи диализа, е 13 часа за хемодиализа и 19 часа за продължителна перитонеална диализа в амбулаторни условия.

Увредена чернодробна функция

Фармакокинетиката на сефериме не е променена при пациенти с увредена чернодробна функция, които получават единични дози от 1 g. Ето защо не се налага да се прави корекция на дозите при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст

Пациенти на 65 години и повече, получаващи интравенозно единична доза 1g MAXIPIME, показват по-високи стойности на AUC и понижен бъбречен клирънс в сравнение с по-млади индивиди. Не е необходима корекция на дозите при пациенти с нормална бъбречна функция във връзка с възрастта им. Корекция на дозата, обаче, е необходима при увредена бъбречна функция (вж. т. 4.2 и 4.3).

Деца и подрастващи

Фармакокинетичните параметри на сефериме са изследвани при пациенти на възраст от 2.1 месеца до 11.2 години, които са получавали дози от 50 mg/kg с интравенозна инфузия или мускулна инжекция; многократните дози са прилагани през 8 или 12 часа в продължение най-малко на 48 часа.

След прилагането на единична доза венозно, тоталният телесен клирънс е средно 3.3 ml/min/kg, а средният обем на разпределение - 0.3 L/kg. Средният елиминационен полуживот е 1.7 часа. Средната концентрация на непроменен сефериме в урината е 60.4% от приложената доза, като бъбречният клирънс е основният път за елиминиране, средно 2.0 ml/min/kg.

Средните плазмени концентрации на сефериме след прилагане на многократни венозни дози при условия на steady state, са сходни тези след прилигане на началната доза, със слабо кумулиране след повторното дозиране.

Другите фармакокинетични параметри при малки и големи деца не се различават след първата доза и в steady state независимо от дозовия интервал на всеки 12 часа или на 8 часа. Няма също така разлики във фармакокинетиката между различни възрастови групи, както и между мъже и жени.



След мускулно приложение в условия на steady state, средните максимални плазмени концентрации на сефериме от 68 mcg/ml се достигат след около 0.75 часа. Средната минимална концентрация след мускулно приложение в условия на steady state е 6.0 mcg/ml, на 8 часа. Средната бионаличност е 82% след мускулна инжекция.

Концентрациите на сефериме в цереброспиналната течност отнесени към тези в плазмата са показани в таблица 9.

ТАБЛИЦА 9

Средни (SD) концентрации на сефериме в плазмата (ПК) и в цереброспиналната течност (ЦСТ)*

Интервали /час/	N	Плазмени концентрации (µg/ml)	Концентрации в ЦСТ (µg/ml)	Отношение ЦСТ/ПК
0.5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* Пациенти на възраст варираща от 3,1 месеци до 14,7 години, средно 2,6 години (SD 3,0).

Пациенти, подозрителни за инфекции на ЦНС са лекувани с сефериме в доза 50 mg/kg, приложен като венозна инфузия за 5 до 20 минути на всеки 8 часа. Еднократни плазмени проби и проби от цереброспиналната течност се събират от определени пациенти на интервали ,на 2-ия или 3-тия ден от терапията с сефериме.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Карциногенеза, мутагенеза, нарушения на фертилитета

Не са провеждани дългосрочни изпитвания на животни за установяване на карциногенен потенциал.

Тестове за генотоксичност *in vitro* и *in vivo* показват, че сефериме не е генотоксичен.

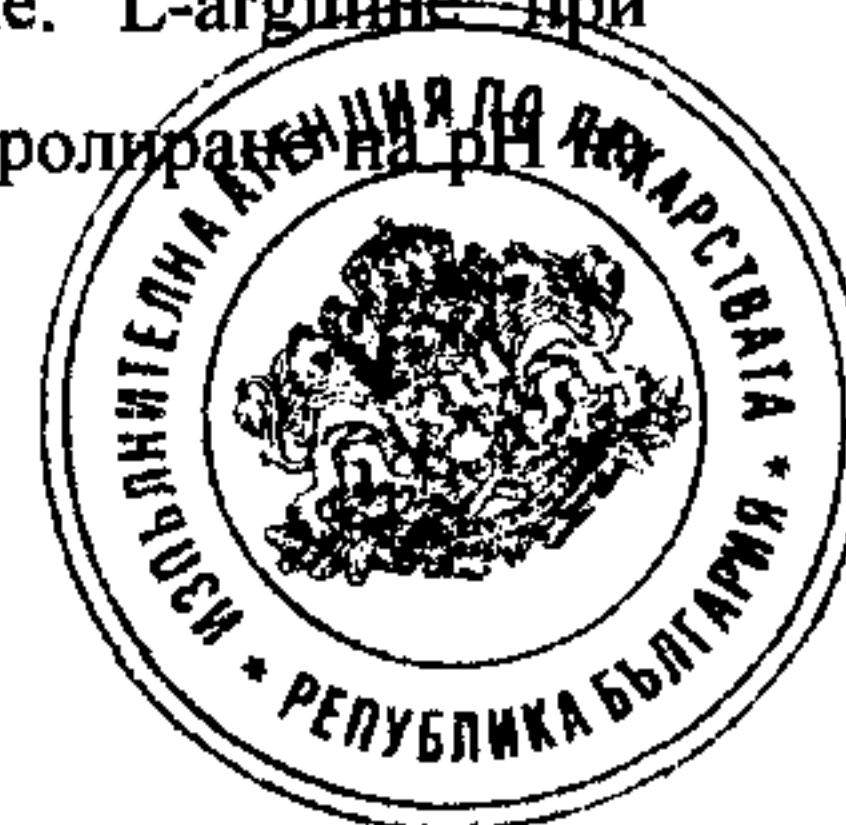
Не са наблюдавани нарушения на фертилитета при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

L-arginine

МАХИРИМЕ е стерилна смес от сефериме hydrochloride и L-arginine. L-arginine при приблизителна концентрация от 725 mg /g от сефериме, се добавя за контролиране на рН на готовия разтвор от 4.0 до 6.0.



6.2. Несъвместимости

Разтворът на MAXIPIME, подобно на повечето бета-лактамни антибиотици, не трябва да се прибавя към разтвори на метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат или нетилмицин сулфат поради физическа или химическа несъвместимост. Ако все пак е предписана съпътстваща терапия с MAXIPIME, всеки от тези антибиотици може да се прилага по отделно.

6.3. Срок на годност

3 /три/ години

Съвместимост: Венозна: Махипиме (Сефериме HCl) е съвместим при концентрации между 1 и 40 mg/ml с една от следните инфузионни течности: 0.9% натриев хлорид, 5% и 10% декстроза инежекции, М/6 натриев лактат инжекции, 5% декстроза и 0.9% натриев хлорид инжекции, лактат Рингер и 5% декстроза инжекции. Разтворите са стабилни до 24 часа на стайна температура (20-25°C) или 7 дни в хладилник (2-8°C).

Възможност за смесване на Махипиме и стабилност на разтворите, резюмирани в таблица 10

Таблица 10: Възможност за смесване на сефериме и стабилност на разтворите

Махипиме Концентрации	Прибавено и концентрации	Венозни разтвори	Стабилност при	
			Стайна t	Хладилник
40 mg/ml	Amikacin 6 mg/ml	0,9% NaCl 5% декстроза	24 часа	7 дни
40 mg/ml	Ampicillin 1 mg/ml	5% декстроза	8 часа	8 часа
40 mg/ml	Ampicillin 10 mg/ml	5% декстроза	2 часа	8 часа
40 mg/ml	Ampicillin 1 mg/ml	0,9% NaCl	24 часа	48 часа
40 mg/ml	Ampicillin 10 mg/ml	0,9% NaCl	8 часа	48 часа
4 mg/ml	Ampicillin 40 mg/ml	0,9% NaCl	8 часа	8 часа
4-40 mg/ml	Clindamycin 0.25 – 6 mg/ml	0,9% NaCl 5% декстроза	24 часа	7 дни
4 mg/ml	Heparin 10-50 E/ml	0,9% NaCl 5% декстроза	24 часа	7 дни
4 mg/ml	Калиев хлорид	0,9% NaCl	24 часа	



	10-40 mEq/l	5% декстроза		
4 mg/ml	Theophylline 0.8 mg/ml	5% декстроза	24 часа	7 дни
1-4 mg/ml	Не приложим	Разтвор за парентерално хранене	8 часа	3 дни
0.125-0.25 mg/ml	Не приложим	Разтвор за перитонеална диализа	24 часа при стайна t или 37 °C	7 дни

Мускулно: Махипіме, приготвен както е показано в таблица 1, е стабилен за 24 часа на стайна температура (20-25°C) или 7 дни в хладилник (2-8°C), когато се използват следните разтвори: стерилна вода за инжекции, 0.9% NaCl инжекции, 5% декстроза инжекции, бактериостатична вода за инжекции с парабени или бензил алкохол или 0,5% или 1% Lidocaine hydrochloride.

Забележка: Парентералните лекарства трябва да се преглеждат визуално за частички, преди приложение и да не се прилагат ако присъстват някакви частички примеси. Както и с други цефалоспорини, приготвеният разтвор може да потъмнее, без да загуби активност.

МАХІРІМЕ не трябва да се използва след изтичане срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Разтворите са стабилни до 24 часа при контролирана стайна температура (20-25°C) или 7 дни в хладилник (2-8°C) /виж 6.2/.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Махипіме в сухо състояние трябва да се съхранява при температура под 30 °C, защитен от светлина.

За условията на съхранение на приготвения разтвор, вижте т. 6.2 и 6.3.

6.5. Данни за опаковката

МАХІРІМЕ 1g прах за инжекционен разтвор:

Стъклен флакон от 1 g

6.6. Инструкции за изхвърляне/боравене

МАХІРІМЕ е стерилна смес от cefepime hydrochloride и L-arginine. L-arginine при приблизителна концентрация от 725 mg /g от cefepime, се добавя за контролиране на рН на готовия разтвор от 4.0 до 6.0.



Пригответните разтвори МАХІРІМЕ варират от безцветни до кехлибарено-жълти.

Всеки неизползван продукт или отпаден материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Kft
Lovohaz u. 39. 3. em.
1024 Будапеща, Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900171

9. ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

02.02.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2009 г.

