

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МАХІРІМЕ 1000mg прах за инжекционен разтвор

МАХІРІМЕ 2000mg прах за инжекционен разтвор

(Cefepime Dihydrochloride Monohydrate)

МАКСИПИМ

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1000mg или 2000mg cefepime.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

ВЪЗРАСТНИ

Максипим 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;

Емпирично лечение при фебрилна неутропения.

ПЕДИАТРИЯ

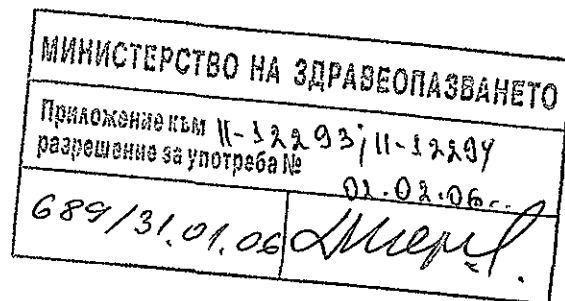
Махиріме е показан за лечение в педиатрията при инфекции изброени по-долу, причинени от чувствителни бактерии:

Пневмония

Инфекции на пикочните пътища, както усложнени включващи пиелонефрит, така и неусложнени инфекции;

Инфекции на кожата и кожните структури;

Септицемия;



Емпирично лечение на фебрилната неутропения;

Бактериален менингит.

Поради своя широк спектър на действие и бактерицидна активност срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, Махипіме 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 Махипіме 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 начина на приложение варират според чувствителността на причинителите, тежестта на инфекцията, бъбречната функция на пациентите и тяхното общо състояние.

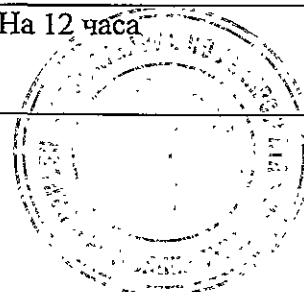
Възрастни

Препоръчваните дози при възрастни и деца > 40 kg (над 12 години) с нормална бъбречна функция са представени в таблица 1.

ТАБЛИЦА 1

Препоръчвани дозови схеми при възрастни и деца с тегло > 40 kg (над 12 години) с нормална бъбречна функция*

ТЕЖЕСТ ИНФЕКЦИЯТА	НА	Дозировка и начин на приложение	Дозов интервал
Лека до умерена по тежест инфекция на пикочните пътища		500 mg – 1 g (IV ; IM)	На 12 часа
Леки до умерени по тежест други инфекции		1 g (IV ; IM)	На 12 часа



(без пикочни инф.)		
Тежки инфекции	2 g (IV)	На 12 часа
Много тежки или живото-застрашаващи 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):
Препоръчаните дозировки за предотвратяване на бактериални инфекции по време по време на хирургическа намеса и след това, са както следва:

- Единична интравенозна доза от 2g MAXIPIME (30-минутна инфузия - виж 6.6), която започва 60 минути преди първоначалния разрез. Единична доза от 500mg metronidazole венозно може да се приложи при необходимост, 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; 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.

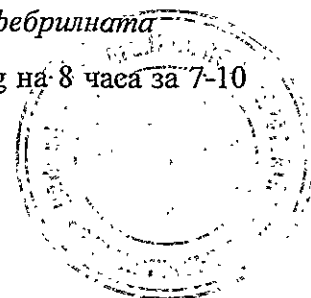
Педиатрични пациенти с нормална бъбречна функция (на възраст от 1 месец до 12 години)

Препоръчвани дозировки:

Пневмония, пикочни 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 MAXIPIME 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 Maxipime при тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава.

При педиатрични пациенти с телесно тегло > 40 kg се прилага дозировката препоръчвана за възрастни (виж таблица 1). При пациенти над 12 години с телесно тегло ≤ 40 кг, дозировката е същата както за по-млади пациенти с телесно тегло ≤ 40 кг. 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

Не е необходима корекция на дозата, освен ако има съпътстващо бъбречно увреждане (виж 4.4)

Пациенти с увредена чернодробна функция

Не е необходима корекция на дозата, освен ако има съпътстващо бъбречно увреждане

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 2.



Таблица 2 Препоръчителна доза при възрастни с бъбречно увреждане *

Креатининов Клирънс ml/min	ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ПОДДЪРЖАЩА ДОЗА			
	(Нормална доза, без корекции)			
>50	2 g на 8 часа	2 g на 12 часа	1 g на 12 часа	500 mg на 12 ч
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

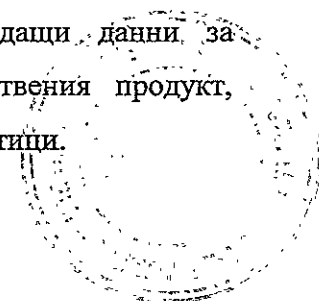
* Фармакокинетичният модел показва, че тези пациенти трябва да получават по-малка доза. Пациенти на хемодиализа докато получават сефериме трябва да получават следната доза: натоварваща доза от 1g за първия ден, след което 500mg на ден. В дните за хемодиализа сефериме трябва да се прилага непосредствено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

Пациенти на диализа. При пациенти подложени на хемодиализа, около 68% от обото количество сефериме намиращо се в организма в началото на диализата се отстранява за три часовия период на диализа. Доза, еквивалентна на началната доза, трябва да се приложи при завършването на всяка диализна сесия. При пациенти, подложени на продължителна амбулаторна перитонеална диализа, сефериме 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 сефериме при педиатричните пациенти трябва да се има предвид корекция на дозата на MAXIPIME при тази популация. Както е посочено в таблица 2, трябва да се приложи същото увеличаване на интервала между дозите и/или редукция на дозата.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

MAXIPIME е противопоказан при пациенти с предхождащи данни за свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт, цефалоспорици, пеницилици или други бета-лактамени 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 MAXIPIME 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 (виж 4.2 и 5).

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 (виж 4.8). Повечето случаи са наблюдавани при пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози сефериме 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. Както и при други β -лактамни антибиотици и преди да започне лечението с MAXIPIME, трябва внимателно да се разпита пациента дали е имал реакции на свръхчувствителност към пеницилини или към други лекарства. В такива случаи MAXIPIME трябва да се прилага много внимателно.

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 епинефрин и поддържаща терапия.

При всички широко-спектърни антибиотици се съобщава за псевдомембранозен колит, включително и при сефериме; поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, развили диария свързана с употребата на антибиотици.

Леки случаи на колит могат да се повлияят само от спиране на лечението; средни до тежки случаи изискват допълнително лечение.

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

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

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.

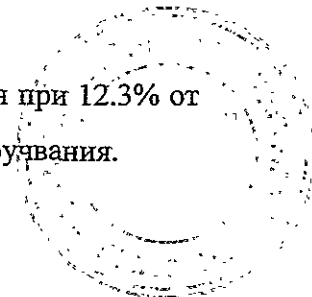
В клинични изследвания, когато гериатрични пациенти са получавали обичайната препоръчвана доза за възрастни, клиничната ефективност и безопасност са били сравними с тези при не-гериатрични пациенти, освен в случаите когато пациентите са имали бъбречно увреждане. Има известно леко удължаване на елиминационния полуживот и по-ниски стойности на бъбречния клирънс в сравнение с тези при по-млади пациенти.

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.

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 (виж 4.8).

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВА И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Положителен тест на Coomb без данни за хемолиза е наблюдаван при 12.3% от пациентите, получавали МАХІРІМЕ ® на 12 часа в клинични проучвания.



Тъй като могат да се получат фалшиво положителни реакции, когато се изследва глюкоза в урината, за предпочитане е да се използва метода на глюкозо-оксидазния тест за анализ.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Безопасността на МАХІРІМЕ при бременни не е установена, тъй като при тези пациентки не са провеждани съответни контролирани проучвания.

Изследванията на репродуктивността проведени при животни при дози до 8-10 пъти надвишаващи максималната дневна доза, не са показали данни за увреждане на фертилитета или фетуса. Тъй като от изследванията на репродуктивността 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.

Сеферіме се екскретира в много малки количества в кърмата. Следователно внимание се изисква когато Махіріме се прилага при кърмачки.

4.7. ЕФЕКТ ПРИ ШОФЬОРИ И РАБОТА С МАШИНИ

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

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Махіріме се понася добре. В клинични проучвания (N=5598) най-честите нежелани лекарствени реакции са гастроинтестинални симптоми и реакции на свръхчувствителност. Нежеланите реакции обикновено са леки и преходни и рядко налагат преустановяване на лечението. Нежелани лекарствени реакции, които се считат за категорични, с вероятна или възможна връзка с Махіріме са изброени по-долу:

Събития, които се срещат с честота 0.1% - 1% (освен ако не е отбелязано друго) са:

Свръхчувствителност: обриви (1.8%), сърбеж, уртикария

Гастроинтестинални: гадене, повръщане, орална монолиаза, диария (1.2%), колит (вкл. псевдомембранозен колит)

Централна нервна система: главоболие

Други: треска, вагинит, еритема



Събития, които се срещат с честота между 0.05 – 0.1% са: коремна болка, констипация, вазодилатация, диспнея, световъртеж, парестезия, генитален сърбеж, променен вкус, втрисане и неспецифична монилиаза.

Събития с клинична значимост, които се срещат с честота от <0.05% включват анафилаксия и гърчове.

Локални реакции

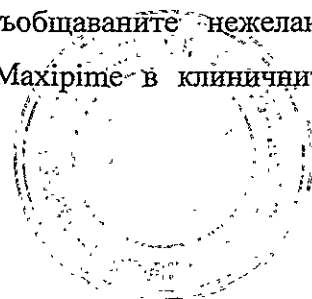
На мястото на венозната инфузия (5.2%): флебит (2.9%) и възпаление (0.1%). На мястото на мускулното приложение: възпаление и мускулна болка (2.6%).

Промените в лабораторните тестове, наблюдавани по време на клиничните изпитвания при пациенти с нормални изходни стойности, са били преходни. Тези, които се срещат с честота между 1 и 2% (освен ако не е наблюдавана друга) са: покачване на аланин аминотрансферазата (3.6%), аспартат аминотрансферазата (2.5%), алкалната фосфатаза, общия билирубин, анемия, еозинофилия, удължено протромбиново време, парциално 'тромбопластиново време (2.8%) и положителен тест на Coombs без хемолиза(18.7%). Преходно покачване на уреята в кръвта и/или серумния креатинин и преходна тромбоцитопения са наблюдавани при 0.5 до 1% от пациентите. Преходна левкопения и неутропения също е наблюдавана (< 0.5%). По време на постмаркетинговия период рядко се съобщава за агранулоцитоза.

По време на постмаркетинговия период, са наблюдавани следните събития, въпреки, че е не е установена причинно-следствена връзка с лекарствения продукт: както и при останалите продукти от тази група - енцефалопатия (нарушение на съзнанието, включително объркване, халюцинации, ступор и кома), миоклонус , гърчове (включително status epilepticus без гърчове) и/или бъбречно увреждане. По-голяма част от тези случаи са наблюдавани при пациенти с нарушена бубречна функция, на които са прилагани дози надвишаващи препоръчаните (виж 4.4).

Съобщавани са и случаи на анафилаксия (включително анафилактичен шок), преходна левкопения, неутропения, агранулоцитоза и тромбоцитопения.

ПЕДИАТРИЯ. 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 предозирание, особено при пациенти с компрометирани бъбречни функции, хемодиализата ще помогне за отстраняване на сефериме от организма; перитонеалната диализа няма стойност. Инцидентно предозирание може да настъпи ако големи дози се дават на пациенти с намалена бъбречна функция (виж 4.2, 4.4, 4.8).

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

5.0 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтичен клас: β -лактамни антимикробни средства, АТС код: J01DA24

Бактериология

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

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 С, 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 cefepime.

Грам-отрицателни аероби:

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

Escherichia coli

Klebsiella sp. Вкл. K.pneumoniae, K.oxytoca, K.ozaenae

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

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

Acinetobacter calcoaceticus (подвид antratus, lwoffii)

Aeromonas hydrophila

Capnocytophaga sp.

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

Campylobacter jejunii

Gardnerella vaginalis

Haemophilus ducreyi

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

Haemophilus parainfluenzae

Hafnia alvei

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);

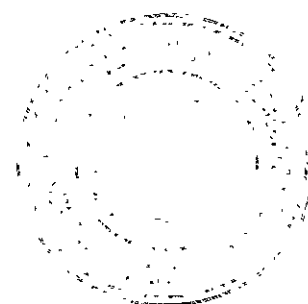
Providencia sp. Вкл. P.rettgeri, P.stuartii

Salmonella sp.

Serratia вкл. S. marcescens, S. liquefaciens

Shigella sp.

Yersinia enterocolitica



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

ТЕСТ ЗА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Дифузионен тест

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

Микроорганизми	MIC (mcg/ml)		
	Чувствителни (S)	Интермедиерни (I)	Резистентни (R)
Всички микроорганизми освен <i>Haemophilus</i> spp.* и <i>S. pneumoniae</i> *	≥ 18	15-17	≤ 14
<i>Haemophilus</i> 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. s.*

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.

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

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

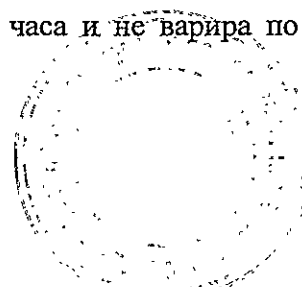
Възрастни

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 3. След мускулно приложение сефериме се резорбира напълно. Концентрациите на сефериме в специфичните тъкани и течности на организма са представени в таблица 4.

ТАБЛИЦА 3 Средни плазмени концентрации на Cefepime ($\mu\text{cg/ml}$) при здрави възрастни мъже

Cefepime	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

Средният елиминационен полуживот на сефериме е около 2 часа и не варира по отношение на дозата в диапазона от 250 mg до 2 g.



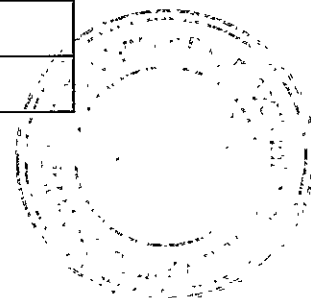
Метаболизъм

Средният обем на разпределение е 18 литра. Не се наблюдава кумулиране на сефериме при здрави индивиди получаващи дози до 2 g i.v. на всеки 8 часа за период от 9 дни. Плазменото протеинно свързване на сефериме е под 19% и е независимо от концентрациите в серума.

Сефериме се метаболизира до N-метилпиролидин, който бързо се конвертира до N-оксид. Това представлява приблизително 6.8% от дозата.

Таблица 4. 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
--------	-----	-----	------

Екскреция

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. Концентрацията на непроменения сефериме в урината е приблизително 85%. След прилагане на интравенозна доза от 500 mg, концентрации на MAXIPIME не се откриват след 12 часа в плазмата и след 16 часа в урината. Средните концентрации в урината 12 до 16 часа след прилагане на дозата са 17.8 µg/ml. След прилагане на интравенозна доза от 1 до 2 g, средните концентрации в урината са 26.5 µg/ml и 28.8 µg/ml съответно за 12 до 24 часа. Плазмени нива на лекарството не са открити 24 часа след приложение.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на MAXIPIME при пациенти на 65 години и повече е добре известна. 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 (виж 4.2 и 4.4).

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, освен ако то е съпътствано и от бъбречно увреждане.

Увредена бъбречна функция

Проучвания, проведени при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане показват, че елиминационният полуживот е удължен при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност с линейна зависимост между тоталния клирънс и креатининовия клирънс (виж 4.2 "Увредена бъбречна функция").

Средният елиминационен полуживот при пациенти изискващи диализа, хемодиализа или продължителна перитонеална диализа варира от 13 до 17 часа.

Педиатрия

Средните плазмени концентрации на сефериме след прилагане на началната доза са подобни тези, наблюдавани при условия на steady state, със слабо кумулиране след повторното дозиране.



Средната бионаличност е 82% след мускулно приложение. 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, или между мъже и жени.

Средният елиминационен полуживот е 1,7 часа. Средното количество в урината на непроменен сефериме е 60% от приложената доза и бъбречното елиминиране е първичният начин на елиминация.

Концентрациите на сефериме в цереброспиналната течност отнесени към тези в плазмата са показани в таблица 5.

ТАБЛИЦА 5

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

Интервали	N	Плазмени концентрации ($\mu\text{g/ml}$)	Концентрации в ЦСТ ($\mu\text{g/ml}$)	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 2,9 години (SD 3,9). 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, приблизително 0.5, 1, 2, 4 и 8 часа след края на инфузията, на 2-ия или 3-тия ден от терапията с сефериме.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Не са наблюдавани клинически значими ефекти.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

L-arginine (приблизително 725 mg L-arginine/g от активната съставка ceferime).

6.2. Несъвместимости

До сега няма данни относно физико-химическата стабилност на МАХІРІМЕ в комбинация с други лекарства. Да не се смесва с други продукти в една спринцовка или в една инфузия, освен посочените в таблицата за съвместимост в т 6.6. Махіріме не трябва да се прибавя към разтвори на метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат или нетилмицин сулфат (виж 6.6).

6.3. Срок на годност

3 /три/ години

Разтворът трябва да се приготвя непосредствено преди употреба.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Махіріме в сухо състояние трябва да се съхранява при температура под 30 °С, защитен от светлина. Приготвеният разтвор е стабилен за 7 дни в хладилник при температура 2-8 °С.

6.5. Данни за опаковката

МАХІРІМЕ 0.5g прах за инжекционен разтвор:

Съклен флакон от 0.5 g

МАХІРІМЕ 1g прах за инжекционен разтвор :

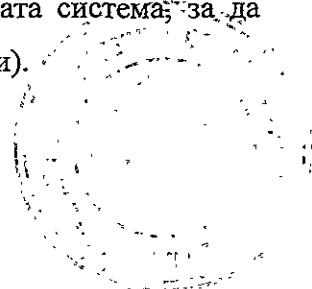
Съклен флакон от 1 g

МАХІРІМЕ 2g прах за инжекционен разтвор :

Съклен флакон от 2 g

6.6. Инструкции за употреба/приготвяне

Интравенозно приложение: венозният начин на приложение се предпочита при пациенти с тежки, живото-застрашаващи инфекции, особено ако има 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 разваряне показани в таблица 6. Бавно инжектирайте директно във вената за период от три до пет минути или инжектирайте в инфузионната система, за да получи пациента съвместим венозен разтвор (виж Съвместимости).



За венозна инфузия флакон от 500 mg, 1 g или 2 g Махіріме трябва да се разтвори както е посочено по-горе за директна венозна инфузия, след това да се прибави към съответното количество от получения разтвор към интравенозен контейнер с един от съвместимите венозни инфузионни разтвори. 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 6 на 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).

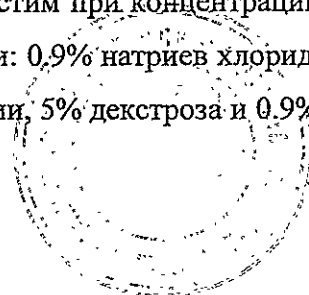
При фармакокинетичните изследвания, дози до 1 g (обеми < 3.1 ml) се прилагат като инжекции в едно място на инжектиране; максималната мускулна доза (2g/6.2 ml) се прилага на две инжекционни места.

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

Таблица 6. Приготвяне на разтвори Махіріме

	Обем на прибавения разтворител (ml)	Приблизителни концентрации на Cefepime (mg/ml)
ВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ		
500 mg флакон	5.0	90
1 g флакон	10.0	90
2 g флакон	10.0	160
МУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ		
500 mg флакон	1,5	230
1 g флакон	3,0	230

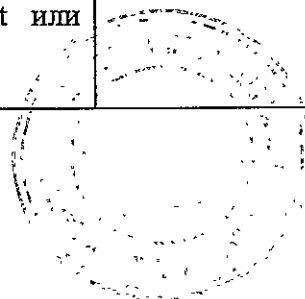
Съвместимост: Венозна: Махіріме (Cefepime HCl) е съвместим при концентрации между 1 и 40 mg/ml с една от следните инфузионни течности: 0.9% натриев хлорид, 5% и 10% декстроза и нежекции, M/6 натриев лактат инжекции, 5% декстроза и 0.9%



натриев хлорид инжекции, лактат Рингер и 5% декстро́за инжекции. Разтворите са стабилни до 24 часа на стайна температура или 7 дни в хладилник.

Възможност за смесване на Махiрime и стабилност на разтворите, резюмирани в таблицата

Махiрime Концентрации	Прибавено и концентрации	Венозни разтвори	Стабилност при	
			Стайна t	Хладилник
40 mg/ml	Amikacin 6 mg/ml	0,9% NaCl 5% декстро́за	24 часа	7 дни
40 mg/ml	Ampicillin 1 mg/ml	5% декстро́за	8 часа	8 часа
40 mg/ml	Ampicillin 10 mg/ml	5% декстро́за	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% декстро́за	24 часа	7 дни
4 mg/ml	Heparin 10-50 E/ml	0,9% NaCl 5% декстро́за	24 часа	7 дни
4 mg/ml	Калиев хлорид 10-40 mEq/l	0,9% NaCl 5% декстро́за	24 часа	7 дни
4 mg/ml	Theophylline 0.8 mg/ml	5% декстро́за	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



Разтвори на Махіріме, както и тези на повечето бета-лактамни антибиотици не трябва да се прибавят към разтвори на метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сулфат или нетилмицин сулфат, поради физическа или химическа несъвместимости. Ако се налага едновременно лечение с Махіріме е показано тези антибиотици да се прилагат отделно.

Мускулно: Махіріме, приготвен както е показано в таблица 6, е стабилен за 24 часа на стайна температура или 7 дни в хладилник 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 до жълто-кехлибарен на цвят, без да загуби активност.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Co.
345 Park Avenue, New York, NY / USA

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА
2004 г.

