

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CEFUMAX 2 g κόνις για ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει: 2 g κεφεπίμης ως διυδροχλωρικής μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα προς έγχυση.

Η μονοϋδρική διυδροχλωρική κεφεπίμη είναι μια λευκή έως ωχροκίτρινη στείρα κόνις η οποία διαλύεται εύκολα σε νερό. Το χρώμα των ανασυσταθέντων διαλυμάτων του CEFUMAX μπορεί ποικίλει από άχρωμο έως ωχροκίτρινο.

pH: 4,0–6,0

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες και έφηβοι

Λοιμώξεις που προκαλούνται από ευαίσθητα στην κεφεπίμη παθογόνα, σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται παρεντερική χορήγηση, π.χ. όσους υποβάλλονται σε εντατική θεραπεία:

- Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας και της βρογχίτιδας
- Βαριάς μορφής λοιμώξεις της ουροφόρου οδού
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων
- Θεραπεία ασθενών με βακτηριαιμία η οποία εμφανίζεται σε σχέση με ή πιθανολογείται ότι σχετίζεται με πρωτοπαθείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, της ουροφόρου οδού, του δέρματος και των μαλακών μορίων
- Εμπειρική θεραπεία ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία:
Μονοθεραπεία με κεφεπίμη ενδείκνυται σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων βαριάς μορφής (π.χ. ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, με υπόταση κατά την προσέλευση, υποκείμενη αιματολογική κακοήθεια, ή βαριάς μορφής ή παρατεταμένη ουδετεροπενία) ενδέχεται να μην είναι κατάλληλη η αντιμικροβιακή μονοθεραπεία. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με κεφεπίμη σε αυτούς τους ασθενείς.
- Βαριάς μορφής/επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων της περιτονίτιδας και της χολαγγειίτιδας.
- Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη κατά τις ενδοκοιλιακές επεμβάσεις
- Γυναικολογικές λοιμώξεις: Εάν πιθανολογείται παρουσία *Bacteroides fragilis*, συνιστάται η κεφεπίμη να συνδυάζεται επίσης με βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά τα οποία δρουν κατά των αναερόβιων βακτηρίων, π.χ. μετρονιδαζόλη.

Παιδιά

Για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητα στην κεφεπίμη παθογόνα, εφόσον ενδείκνυται η παρεντερική χορήγηση:

- Πνευμονία
- Βαριάς μορφής λοιμώξεις της ουροφόρου οδού

- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων
- Θεραπεία ασθενών με βακτηριακιά η οποία εμφανίζεται σε σχέση με ή πιθανολογείται ότι σχετίζεται με πρωτοπαθείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, της ουροφόρου οδού, του δέρματος και των μαλακών μορίων
- Εμπειρική θεραπεία ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία:
Μονοθεραπεία με κεφεπίμη ενδείκνυται σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων βαριάς μορφής (π.χ. ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, με υπόταση κατά την προσέλευση, υποκείμενη αιματολογική κακοήθεια, ή βαριάς μορφής ή παρατεταμένη ουδετεροπενία) ενδέχεται να μην είναι κατάλληλη η αντιμικροβιακή μονοθεραπεία. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με κεφεπίμη σε αυτούς τους ασθενείς.
- Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Κατά τη χρήση της κεφεπίμης, πρέπει να δίδεται προσοχή στις επίσημες συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης της κεφεπίμης εξαρτώνται από τη βαρύτητα της λοίμωξης, καθώς και τη νεφρική λειτουργία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χρήση.

Η κεφεπίμη μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλεβίως με τη μορφή ένεσης ή βραχείας έγχυσης (εντός 30 λεπτών), είτε με βαθιά ενδομυϊκή ένεση σε μια μεγάλη μυϊκή μάζα.

Η ενδοφλέβια χρήση προτιμάται σε ασθενείς με βαριάς μορφής ή απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, ειδικά σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο καταπληξίας.

Η ενδοφλέβια ένεση θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια διαστήματος 3 έως 5 λεπτών απευθείας μέσα στη φλέβα ή στη σωλήνωση μιας συσκευής χορήγησης κατά την έγχυση ενός συμβατού ΕΦ υγρού.

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι, και παιδιά με σωματικό βάρος 40 kg και άνω:

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 g ΕΦ δις ημερησίως ή, εναλλακτικά, ΕΜ κάθε 12 ώρες και μπορεί να αυξηθεί στα 2 g (ΕΦ) δις ημερησίως ή, σε βαριές, απειλητικές για τη ζωή περιπτώσεις, στα 2 g (ΕΦ) τρις ημερησίως.

Οι ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 40 kg θα πρέπει να λαμβάνουν μειωμένες δόσεις (βλ. «Παιδιά»).

Για Περιεχειρητική χημειοπροφύλαξη κατά τις ενδοκοιλιακές επεμβάσεις, χορηγείται εφάπαξ δόση 2 g με τη μορφή 30λεπτης έγχυσης, 60 λεπτά πριν από την πρώτη χειρουργική τομή, ακολουθούμενη αμέσως από δόση 500 mg ΕΦ μετρονιδαζόλης. Η δόση της μετρονιδαζόλης θα πρέπει να ετοιμάζεται και να χορηγείται σύμφωνα με την επίσημη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Το CEFUMAX και η μετρονιδαζόλη δεν είναι συμβατά και, ως εκ τούτου, δεν πρέπει να συγχωρηγούνται (βλ. παράγραφο 6.2). Συνιστάται να γίνεται έκπλυση της ΕΦ σωλήνωσης με συμβατό υγρό πριν από την έγχυση της μετρονιδαζόλης.

Αν η διαδικασία διαρκέσει περισσότερο από 12 ώρες, οι εγχύσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται μετά τις 12 ώρες.

Παιδιά (ηλικίας 2 μηνών έως περίπου 12 ετών και με σωματικό βάρος μικρότερο των 40 kg):

Συνιστώμενες δοσολογίες:

Πνευμονία, λοιμώξεις της ουροφόρου οδού, λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών:

50 mg/kg κάθε 12 ώρες για 10 ημέρες.

Σε βαριάς μορφής λοιμώξεις η δόση μπορεί να χορηγείται κάθε 8 ώρες.

Βακτηριακιά, βακτηριακή μηνιγγίτιδα και εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας:

50 mg/kg κάθε 8 ώρες για 7–10 ημέρες.

Η εμπειρία στα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών είναι περιορισμένη. Σύμφωνα με τα δεδομένα από παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 2 μηνών και με βάση ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής, συνιστάται η χορήγηση δόσεων

30 mg/kg κάθε 12 ώρες ή κάθε 8 ώρες σε βρέφη ηλικίας από 1 έως 2 μηνών. Αμφότερες η δόση των 50 mg/kg για ασθενείς ηλικίας > 2 μηνών και η δόση των 30 mg/kg για ασθενείς ηλικίας 1 έως 2 μηνών είναι συγκρίσιμες με μια δόση 2 g για τους ενήλικες. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή κατά τη χορήγηση του CEFUMAX.

Η δόση για τα παιδιά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση για τους ενήλικες (2 g κάθε 8 ώρες). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία αναφορικά με την ενδομυϊκή ένεση στα παιδιά.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με εξαίρεση την περίπτωση ασθενών με ταυτόχρονη νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία σε ενήλικες:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες:

Η κεφεπίμη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, σχεδόν αποκλειστικά μέσω της σπειραματικής διήθησης. Ως εκ τούτου, η δόση της κεφεπίμης θα πρέπει να προσαρμόζεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 50 ml/min), για να αντιρροπείται ο βραδύτερος ρυθμός νεφρικής αποβολής. Η συνιστώμενη αρχική δόση για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (πλην των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, βλ. παρακάτω) είναι η ίδια με αυτήν για τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Αν είναι διαθέσιμη μόνο η τιμή κρεατινίνης ορού (SCR) σε mg/dl, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο μαθηματικός τύπος Cockcroft για να εκτιμηθεί η κάθαρση κρεατινίνης (CRCL). Η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να αντιπροσωπεύει σταθερή κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας:

$$\text{Άνδρες ασθενείς: CRCL (ml/min)} = \frac{\text{Βάρος (kg)} \times (140 - \text{Ηλικία})}{72 \times \text{SCR (mg/dl)}}$$

$$\text{Γυναίκες ασθενείς: CRCL (ml/min)} = 0,85 \times \text{τιμή για τους άνδρες}$$

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τη δόση συντήρησης για τους ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία:

| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) | Συνιστώμενη δόση συντήρησης | | |
|---------------------------------|---|------------------------|------------------------|
| | 2 g κάθε 8 ώρες | 2 g κάθε 12 ώρες | 1 g κάθε 12 ώρες |
| > 50 | Χορηγείται η συνήθης δόση, δεν απαιτείται προσαρμογή | | |
| 30–50 | 2 g κάθε 12 ώρες | 2 g κάθε 24 ώρες | 1 g κάθε 24 ώρες |
| 11–29 | 2 g κάθε 24 ώρες | 1 g κάθε 24 ώρες | 500 mg κάθε 24 ώρες |
| ≤ 10 | 1 g κάθε 24 ώρες | 500 mg κάθε 24 ώρες | 250 mg κάθε 24 ώρες |
| Αιμοκάθαρση | 500 mg κάθε 24 ώρες | 500 mg κάθε 24 ώρες | 500 mg κάθε 24 ώρες |

Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς:

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, περίπου το 68% της συνολικής ποσότητας κεφεπίμης που υπάρχει κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης θα αποβληθεί κατά τη διάρκεια της 3ωρης περιόδου αιμοκάθαρσης. Φαρμακοκινητική μοντελοποίηση δείχνει ότι απαιτείται μείωση της δόσης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κεφεπίμη θα πρέπει να χορηγείται ως εξής: δόση εφόδου 1 g κεφεπίμης την πρώτη ημέρα θεραπείας, ακολουθούμενη εφεξής από 500 mg/ημέρα, για όλες τις λοιμώξεις πλην της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, η κεφεπίμη θα πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση. Εάν

είναι δυνατόν, η κεφεπίμη θα πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση, η κεφεπίμη μπορεί να χορηγείται στις συνηθισμένες δόσεις που συνιστώνται για τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (π.χ. 1 g ή 2 g, ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης), αλλά μόνο κάθε 48 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία σε παιδιά:

Καθώς η κεφεπίμη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο μέσω των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.2), θα πρέπει να προσαρμόζεται η δόση και στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών με νεφρική δυσλειτουργία.

Μια δόση των 50 mg/kg (για ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 μηνών και 12 ετών) και μια δόση των 30 mg/kg (για ασθενείς ηλικίας 1 έως 2 μηνών είναι συγκρίσιμες με μια δόση των 2 g στους ενήλικες.

Δόση συντήρησης για παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 μηνών και 12 ετών με νεφρική δυσλειτουργία:

| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) | Συνιστώμενη δόση συντήρησης Παιδιά ηλικίας > 2 μηνών έως 12 ετών |
|------------------------------|--|
| > 50 | Συνήθης δόση, δεν απαιτείται προσαρμογή: 50 mg/kg κάθε 8 h / 50 mg/kg κάθε 12 h |
| 30–50 | 50 mg/kg κάθε 12 h / 50 mg/kg κάθε 24 h |
| 11–29 | 50 mg/kg κάθε 24 h / 25 mg/kg κάθε 24 h |
| ≤ 10 | 25 mg/kg κάθε 24 h / 12,5 mg/kg κάθε 24 h |

Αν είναι διαθέσιμη μόνο η τιμή κρεατινίνης ορού (SCR), η κάθαρση κρεατινίνης (CRCL) μπορεί να εκτιμηθεί από τον εξής μαθηματικό τύπο.

$$\text{CRCL (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{Ύψος (cm)}}{\text{SCR (mg/dl)}}$$

ή

$$\text{CRCL (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{Ύψος (cm)} - 3,6}{\text{SCR (mg/dl)}}$$

Η **διάρκεια της θεραπείας** εξαρτάται από την κλινική εικόνα. Γενικά, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για αρκετές ημέρες μετά την υποχώρηση του πυρετού και των συμπτωμάτων. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 7 έως 10 ημέρες. Οι λοιμώξεις πιο βαριάς μορφής μπορεί να απαιτούν θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας. Για την εμπειρική θεραπεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 7 ημέρες ή μέχρι την υποχώρηση της ουδετεροπενίας.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα κεφαλοσπορινούχα αντιβιοτικά ή β-λακταμικά αντιβιοτικά (π.χ. πενικιλίνες, μονοβακτάμες ή καρβαπενέμες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υπερευαισθησία στην L-αργινίνη
- Οξέωση

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min) ή άλλες παθήσεις οι οποίες μπορεί να διαταράξουν τη νεφρική λειτουργία, η δόση του CEFUMAX θα πρέπει να προσαρμόζεται προς αντιρρόπηση του βραδύτερου ρυθμού νεφρικής αποβολής. Καθώς μπορεί να υπάρξουν υψηλές και παρατεταμένες συγκεντρώσεις αντιβιοτικού στον ορό από τις συνήθεις δόσεις σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή άλλες παθήσεις οι οποίες μπορεί να διαταράξουν τη νεφρική λειτουργία, η δόση συντήρησης θα πρέπει να μειώνεται, όταν η κεφεπίμη χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η δόση για τη συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, τη βαρύτητα της λοίμωξης και την

ευαισθησία των οργανισμών που προκαλούν τη νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία έχουν υπάρξει αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (διαταραχή της συνείδησης συμπεριλαμβανομένων της σύγχυσης, των ψευδαισθήσεων, του λήθαργου και του κόματος), του μυόκλονου, των επιληπτικών κρίσεων (συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης χωρίς σπασμούς) ή/και της νεφρικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που ελάμβαναν δόσεις της κεφεπίμης οι οποίες υπερέβαιναν τις συνιστώμενες.

Γενικά, τα συμπτώματα νευροτοξικότητας υποχώρησαν έπειτα από τη διακοπή της θεραπείας ή/και έπειτα από αιμοκάθαρση. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρο έκβαση.

Διάρροια σχετιζόμενη με *Clostridium difficile* (CDAD) έχει παρατηρηθεί με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιβακτηριακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κεφεπίμης, και μπορεί να ποικίλει σε βαρύτητα από ήπια διάρροια έως απειλητική για τη ζωή ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Το ενδεχόμενο CDAD πρέπει να μελετάται σε όλους τους ασθενείς που εκδηλώνουν διάρροια έπειτα από τη χρήση αντιβιοτικών. Είναι απαραίτητη η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ότι η CDAD εμφανίζεται έως και 2 μήνες μετά τη χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων. Εάν πιθανολογείται ή επιβεβαιωθεί η CDAD, η τρέχουσα αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Όπως και με άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά, έχουν αναφερθεί σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ως εκ τούτου, πριν από την έναρξη της θεραπείας με κεφεπίμη, θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά αν ο ασθενής είχε προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην κεφεπίμη, σε κεφαλοσπορίνες, σε πενικιλίνες ή σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας, ειδικά σε φαρμακευτικά προϊόντα, ή σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, κνίδωση και αλλεργική εποχιακή ρινίτιδα. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την χορήγηση της πρώτης δόσης. Σε ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αλλεργίας. Αν παρουσιαστούν αλλεργικές αντιδράσεις στην κεφεπίμη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως. Οι βαριάς μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας χρήζουν επείγουσας θεραπείας με επινεφρίνη και άλλης υποστηρικτικής περίθαλψης. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία.

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η χρήση του CEFUMAX μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών. Σε περίπτωση εμφάνισης επιλοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε περίπτωση που το CEFUMAX συγχωρηγείται με φάρμακα τα οποία έχουν νεφροτοξικό δυναμικό, π.χ. αμινογλυκοσίδες ή ισχυρά διουρητικά. Πρέπει να παρακολουθείται η οξεοβασική ισορροπία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Εκ των περισσότερων από 6.400 ενηλίκων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κεφεπίμη σε κλινικές μελέτες, το 35% ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών, ενώ το 16% ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών. Για τους γηριατρικούς ασθενείς που έλαβαν τη συνήθη δόση ενηλίκων σε κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμες με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μη γηριατρικούς ασθενείς, εκτός και αν οι ασθενείς αυτοί είχαν νεφρική δυσλειτουργία. Υπήρξε μέτρια μόνο παράταση της ημιπεριόδου αποβολής και χαμηλότερη νεφρική κάθαρση σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η κεφεπίμη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο μέσω των νεφρών και, επομένως, ο κίνδυνος τοξικών αντιδράσεων είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Λόγω του ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την επιλογή της δόσης, ενώ η νεφρική λειτουργία αυτών των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (διαταραχή της συνείδησης, συμπεριλαμβανομένων της σύγχυσης, των ψευδαισθήσεων, του λήθαργου και του κόματος), του μυόκλονου, των επιληπτικών κρίσεων (συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης χωρίς σπασμούς) ή/και της νεφρικής ανεπάρκειας έχουν εμφανιστεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η δόση των οποίων δεν προσαρμόστηκε (βλ. παράγραφο 4.8).

Φάσμα αντιβακτηριακής δράσης της κεφεπίμης

Λόγω του περιορισμένου φάσματος δράσης της, η κεφεπίμη δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λοίμωξης, εκτός και αν το παθογόνο που ευθύνεται για τη λοίμωξη έχει ήδη προσδιοριστεί ή αν υπάρχει βάσιμη υποψία ότι η λοίμωξη προκαλείται από ευαίσθητο στην κεφεπίμη παθογόνο (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρεμβολή σε ορολογικές δοκιμασίες

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα δοκιμασίας Coombs (χωρίς στοιχεία αιμόλυσης) έχουν περιγραφεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κεφεπίμη δις ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιπλέον, τα κεφαλοσπορινούχα αντιβιοτικά μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετική αντίδραση της γλυκόζης στα ούρα με δοκιμασίες αναγωγής χαλκού (διάλυμα Benedict ή Fehling ή με δισκία Clinitest). Επομένως, συνιστάται η χρήση ενζυμικών δοκιμασιών (οξειδάση της γλυκόζης) για τη γλυκοζουρία.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση με βακτηριοστατικά αντιβιοτικά μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται διουρητικά της αγκύλης ή αμινογλυκοσίδες.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφαλής χρήση της κεφεπίμης στις έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Η κεφεπίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Θηλασμός

Η κεφεπίμη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Ως εκ τούτου, οι θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να αντλούν και να απορρίπτουν το μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν έχει παρατηρηθεί μείωση της γονιμότητας σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε αρουραίους. Δεν υπάρχουν δεδομένα για πιθανές επιδράσεις της κεφεπίμης στη γονιμότητα του ανθρώπου.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, καθώς οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διαταραχές της συνείδησης, υπνηλία και σύγχυση ή ψευδαισθήσεις, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9).

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ως εξής, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, ορολογία σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

| Κατηγορία/Οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Όρος κατά MedDRA |
|--|------------------|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Όχι συχνές | Στοματική καντιντίαση, καντιντιασική κολπίτιδα |
| | Σπάνιες | Καντιντίαση |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Συχνές | Αναιμία, ηωσινοφιλία |
| | Όχι συχνές | Θρομβοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία |
| | Μη γνωστές | Απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Σπάνιες | Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα |
| | Μη γνωστές | Αναφυλακτική καταπληξία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Μη γνωστές | Σύγχυση* ¹ , ψευδαισθήσεις* ¹ |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Όχι συχνές | Κεφαλαλγία |
| | Σπάνιες | Σπασμοί* ¹ , παραισθησία, δυσγευσία, ζάλη |
| | Μη γνωστές | Κώμα* ¹ , λήθαργος* ¹ , εγκεφαλοπάθεια* ¹ , διαταραχές της συνείδησης* ¹ , μυόκλονος* ¹ |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Φλεβίτιδα/θρομβοφλεβίτιδα στη θέση ένεσης |
| | Σπάνιες | Αγγειοδιαστολή |
| | Μη γνωστές | Αιμορραγία |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Σπάνιες | Δύσπνοια |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Συχνές | Διάρροια |
| | Όχι συχνές | Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας), ναυτία, έμετος |
| | Σπάνιες | Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Εξάνθημα |
| | Όχι συχνές | Ερύθημα, κνίδωση, κνησμός |
| | Μη γνωστές | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Όχι συχνές | Άζωτο ουρίας αίματος αυξημένο και κρεατινίνη ορού αυξημένη |
| | Μη γνωστές | Νεφρική ανεπάρκεια* ¹ , τοξική νεφροπάθεια |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Σπάνιες | Κνησμός γεννητικών οργάνων |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνές | Αντιδράσεις στη θέση έγχυσης, άλγος στη θέση ένεσης και φλεγμονή στη θέση ένεσης |
| | Όχι συχνές | Πυρεξία |
| | Σπάνιες | Ρίγη |
| Παρακλινικές εξετάσεις* ² | Πολύ συχνές | Δοκιμασία Coombs θετική |
| | Συχνές | Αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη, ολική χολερυθρίνη αυξημένη, χρόνος προθρομβίνης αυξημένος και χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης αυξημένος |
| | Μη γνωστές | Ψευδώς θετική δοκιμασία γλυκόζης ούρων |

*¹ Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που ελάμβαναν δόσεις της κεφεπίμης οι οποίες υπερέβαιναν τις συνιστώμενες.

*² Οι παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις με φυσιολογικές τιμές έναρξης κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ήταν παροδικές

Το προφίλ ασφάλειας της κεφεπίμης στα βρέφη, τα νήπια και τα παιδιά ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες (N = 5.598) ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 2132040380/337 Φαξ: + 30 2106549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας βαριάς μορφής, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η αιμοκάθαρση μπορεί να συνδράμει στην απομάκρυνση της κεφεπίμης από τον οργανισμό. Η περιτοναϊκή κάθαρση δεν έχει καμία χρησιμότητα. Ακούσια υπερδοσολογία υπήρξε όταν χορηγήθηκαν μεγάλες δόσεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια (διαταραχή της συνείδησης, συμπεριλαμβανομένων της σύγχυσης, των ψευδαισθήσεων, του λήθαργου και του κόματος), μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις και σπασμούς (βλ. παράγραφο 4.8).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παρεντερικά β-λακταμικά αντιβακτηριακά, κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς, κωδικός ATC: J01DE01

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της κεφεπίμης βασίζεται στην αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος (στη φάση ανάπτυξης), λόγω της αναστολής των πενικιλινοδοσμευτικών πρωτεϊνών (PBPs), όπως οι τρανσπεπτιδάσες. Αυτό συνεπάγεται βακτηριοκτόνο δράση.

Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής

Η αποτελεσματικότητα εξαρτάται ουσιαστικά από το χρονικό διάστημα κατά το οποίο τα επίπεδα του φαρμάκου υπερβαίνουν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) έναντι του συγκεκριμένου παθογόνου.

Μηχανισμοί ανθεκτικότητας

Η ανθεκτικότητα στην κεφεπίμη μπορεί να οφείλεται στους εξής μηχανισμούς:

- Αδρανοποίηση από β-λακταμάσες. Η κεφεπίμη μπορεί να υδρολυθεί από ορισμένες β-λακταμάσες, ιδιαίτερα από ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), οι οποίες απαντούν π.χ. σε στελέχη *Escherichia coli* ή *Klebsiella pneumoniae*.
- Μειωμένη συγγένεια των PBPs με την κεφεπίμη: Η επίκτητη ανθεκτικότητα των πνευμονιόκοκκων και άλλων στρεπτόκοκκων οφείλεται σε τροποποιήσεις υφιστάμενων PBPs, ως αποτέλεσμα μετάλλαξης. Ωστόσο, η αντίσταση των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (οξακιλλίνη) σταφυλόκοκκων, οφείλεται στον σχηματισμό μιας επιπλέον PBP με μειωμένη συγγένεια με την κεφεπίμη.
- Σε αρνητικά κατά Gram βακτήρια, η ανεπαρκής διείσδυση της κεφεπίμης μέσω του εξωτερικού τοιχώματος μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αναστολή των PBPs.
- Οι αντλίες εκροής μπορούν να απομακρύνουν ενεργά την κεφεπίμη από το κύτταρο.

Υπάρχει μερική ή πλήρης διασταυρούμενη αντίσταση ανάμεσα στην κεφεπίμη και άλλες κεφαλοσπορίνες και τις πενικιλίνες.

Όρια ευαισθησίας

Η δοκιμή της κεφεπίμης διενεργείται με χρήση της τυπικής σειράς αραίωσης. Έχουν προσδιοριστεί οι ακόλουθες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις για τα ευαίσθητα και τα ανθεκτικά παθογόνα:

Όρια ευαισθησίας της EUCAST (Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες)

| | | |
|----------|-----------|-----------|
| Παθογόνο | Ευαίσθητο | Ανθεκτικό |
|----------|-----------|-----------|

| | | |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| Εντεροβακτηριοειδή | $\leq 1 \text{ mg/l}$ | $> 4 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹⁾ | $\leq 8 \text{ mg/l}$ ¹⁾ | $> 8 \text{ mg/l}$ ¹⁾ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ²⁾ | — ²⁾ | — ²⁾ |
| <i>Streptococcus spp.</i> (ομάδες A, B, C, G) ³⁾ | — ³⁾ | — ³⁾ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | $\leq 1 \text{ mg/l}$ | $> 2 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | $\leq 0,25 \text{ mg/l}$ | $> 0,25 \text{ mg/l}$ |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | $\leq 4 \text{ mg/l}$ | $> 4 \text{ mg/l}$ |
| Μη σχετιζόμενα με είδος όρια ευαισθησίας* | $\leq 4 \text{ mg/l}$ | $> 8 \text{ mg/l}$ |

¹⁾ Τα όρια ευαισθησίας σχετίζονται με υψηλής δόσης θεραπεία (2 g τρεις ημερησίως)

²⁾ Η ευαισθησία του *Staphylococcus spp.* συνάγεται από δοκιμή ευαισθησίας στην οξακιλλίνη/κεφοξιτίνη. Οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (οξακιλλίνη) σταφυλόκοκκοι θεωρούνται ανθεκτικοί στις κεφαλοσπορίνες.

³⁾ Η ευαισθησία του *Streptococcus spp.* (ομάδες A, B, C και G) συνάγεται από δοκιμή ευαισθησίας στην πενικιλίνη G (βενζυλοπενικιλίνη).

* Βασίζονται κατά κύριο λόγο στη φαρμακοκινητική στον ορό

Επιπολασμός επίκτητης ανθεκτικότητας

Ο επιπολασμός της επίκτητης ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλει ανά γεωγραφική περιοχή και με τον χρόνο για τα μεμονωμένα είδη βακτηρίων. Επομένως, ειδικά για την επαρκή αντιμετώπιση λοιμώξεων βαριάς μορφής, απαιτείται πληροφόρηση για τον τοπικό επιπολασμό της ανθεκτικότητας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αν η αποτελεσματικότητα της κεφεπίμης είναι αβέβαιη λόγω του τοπικού επιπολασμού της ανθεκτικότητας, θα πρέπει να ζητείται συμβουλή ειδικού αναφορικά με τη θεραπεία. Ειδικά στην περίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ή αποτυχίας της θεραπείας, θα πρέπει να ζητείται μικροβιολογική διάγνωση συμπεριλαμβανομένων της ταυτοποίησης του οργανισμού που προκαλεί τη λοίμωξη και του προσδιορισμού της ευαισθησίας του στην κεφεπίμη.

| |
|--|
| Συγγά ευαίσθητα είδη |
| Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών) ^ο |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ^ο |
| Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί |
| <i>Acinetobacter pittii</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ^ο |
| <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> ^ο |
| <i>Proteus vulgaris</i> ^ο |
| <i>Serratia liquefaciens</i> ^ο |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| Είδη στα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα κατά τη χρήση |
| Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ^ο |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ |
| <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ |
| Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Escherichia coli</i> ^ο |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> ^ο |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^ο |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Εγγενώς ανθεκτικά είδη |
| Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί |
| <i>Enterococcus spp.</i> |
| <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη) |
| Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί |
| <i>Legionella spp.</i> |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |

| |
|-----------------------------------|
| Αναερόβιοι μικροοργανισμοί |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Clostridium difficile</i> |
| Άλλοι μικροοργανισμοί |
| <i>Chlamydia</i> spp. |
| <i>Chlamydophila</i> spp. |
| <i>Mycoplasma</i> spp. |

° Δεν ήταν διαθέσιμα τρέχοντα δεδομένα κατά τον χρόνο δημοσίευσης του πίνακα. Οι πρωτογενείς βιβλιογραφικές πηγές, τα καθιερωμένα έργα αναφοράς και οι συστάσεις θεραπείας θεωρούν ότι υπάρχει ευαισθησία.

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

% Τα στελέχη που παράγουν ευρέως φάσματος β-λακταμάση (ESBL) παρουσιάζουν πάντοτε ανθεκτικότητα.

°Σε ασθενείς από τη κοινότητα, το ποσοστό ανθεκτικότητας είναι < 10%.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κεφεπίμης είναι γραμμικές στο εύρος από 250 mg έως 2 g ΕΦ και από 500 mg έως 2 g ΕΜ. Δεν διαφέρουν αναφορικά με τη διάρκεια της θεραπείας.

Απορρόφηση:

Έπειτα από ΕΜ χορήγηση, η κεφεπίμη απορροφάται σχεδόν ολοκληρωτικά.

Η μέση μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) έπειτα από ΕΦ χορήγηση 2 g εντός διαστήματος 30 λεπτών σε υγιείς εθελοντές ήταν 163,1 μg/ml και η C_{max} έπειτα από ΕΜ χορήγηση της ίδιας δόσης ήταν 36,1 μg/ml.

Κατανομή:

Η κεφεπίμη κατανέμεται καλά στα σωματικά υγρά και τους σωματικούς ιστούς.

Στο εύρος από 250 mg έως 2 g, η σχετική κατανομή της κεφεπίμης στους ιστούς δεν ποικίλει ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση. Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 18 l. Δεν υπάρχουν στοιχεία συσσώρευσης σε υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις έως και 2 g ΕΦ σε μεσοδιαστήματα των 8 ωρών εντός μιας περιόδου 9 ημερών.

Η πρωτεϊνική δέσμευση της κεφεπίμης στον ορό είναι 16,4% κατά μέσο όρο και δεν εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις στον ορό. Η μέση ημιπερίοδος αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Βιομετασχηματισμός:

Η κεφεπίμη μεταβολίζεται σε μικρή έκταση. Ο κύριος μεταβολίτης στα ούρα είναι το οξείδιο της N-μεθυλοπυρρολιδίνης, μια τριτοταγής αμίνη, η οποία αντιπροσωπεύει μόνο περίπου το 7% της δόσης.

Απέκκριση:

Η μέση ολική κάθαρση από τον οργανισμό είναι 120 ml/min. Η μέση νεφρική κάθαρση της κεφεπίμης είναι 110 ml/min, που υποδεικνύει ότι η κεφεπίμη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω των νεφρικών μηχανισμών, κυρίως μέσω της σπειραματικής διήθησης. Η ανάκτηση στα ούρα αμετάβλητης κεφεπίμης είναι περίπου το 85% της δόσης, που οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις κεφεπίμης στα ούρα. Έπειτα από ΕΦ χορήγηση 500 mg κεφεπίμης, η κεφεπίμη δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμη έπειτα από 12 ώρες στο πλάσμα και έπειτα από 16 ώρες στα ούρα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Η κατανομή της κεφεπίμης αναλύθηκε σε γυναίκες και άνδρες ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συγκρίσιμη με τους ενήλικες, ενώ μια ελαφριά παράταση της ημιπεριόδου αποβολής και χαμηλότερες τιμές νεφρικής κάθαρσης παρατηρήθηκαν στους ηλικιωμένους ασθενείς. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν υπάρχει συνοδός μείωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης «Νεφρική δυσλειτουργία στους ενήλικες» και παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση «Ηλικιωμένοι ασθενείς»).

Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση δόσης του 1 g, η κινητική της κεφεπίμης παραμένει αμετάβλητη σε ασθενείς με

κυστική ίνωση και ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιά:

Η φαρμακοκινητική της κεφεπίμης μελετήθηκε σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2,1 μηνών και 11,2 ετών. Στους ασθενείς χορηγήθηκε εφάπαξ δόση των 50 mg/kg σωματικού βάρους (ΕΦ έγχυση ή ΕΜ ένεση) ή πολλαπλές δόσεις των 50 mg/kg κάθε 8 ή 12 ώρες για μια περίοδο τουλάχιστον 48 ωρών.

Απορρόφηση:

Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της κεφεπίμης έπειτα από ΕΜ ένεση ήταν 82%.

Κατανομή:

Οι μέσες συγκεντρώσεις της κεφεπίμης στο πλάσμα μετά την πρώτη δόση ήταν παρόμοιες με αυτές σε σταθερή κατάσταση, με ελαφριά μόνο συσσώρευση να παρατηρείται με την πολλαπλή χορήγηση δόσεων. Έπειτα από ΕΜ ένεση, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση των 68 µg/ml επιτεύχθηκαν μετά από 0,75 ώρες κατά μέσο όρο. Η μέση κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση έπειτα από ΕΜ ένεση ήταν 6,0 µg/ml μετά από 8 ώρες.

Αποβολή:

Έπειτα από εφάπαξ (ΕΦ) δόση, η μέση ολική κάθαρση από τον οργανισμό ήταν 3,3 ml/min/kg και ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 0,3 l/kg. Η μέση ημiperiodos αποβολής ήταν 1,7 ώρες.

Το ποσοστό κεφεπίμης που ανακτήθηκε ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα ήταν 60,4% της χορηγηθείσας δόσης. Η κεφεπίμη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο μέσω των νεφρών και η νεφρική κάθαρση είναι 2,0 ml/min/kg κατά μέσο όρο.

Οι άλλες φαρμακοκινητικές παράμετροι σε βρέφη/νήπια και παιδιά δεν διέφεραν μετά την πρώτη δόση και σε σταθερή κατάσταση, με διάστημα χορήγησης δόσεων είτε 12 ωρών είτε 8 ωρών. Δεν υπήρχαν διαφορές στη φαρμακοκινητική, ούτε μεταξύ παιδιών διαφορετικών ηλικιών ούτε μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Μελέτες σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας έχουν καταδείξει σημαντική παράταση της ημiperiodos αποβολής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της ολικής κάθαρσης του οργανισμού και της κάθαρσης κρεατινίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ημiperiodos ζωής στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς – είτε πρόκειται για αιμοκάθαρση είτε για συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση – είναι 13 έως 19 ώρες.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και δεν έχουν διενεργηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, δοκιμασίες in vivo και in vitro έχουν καταδείξει ότι η κεφεπίμη δεν έχει γονοτοξική δράση.

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι ημερήσιες δόσεις έως και 10 φορές υψηλότερες της συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο δεν έχουν καμία άμεση ή έμμεση επιβλαβή επίδραση στην αναπαραγωγή, την ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος, τη διάρκεια της κυοφορίας ή την περιγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

L-αργινίνη

6.2. Ασυμβατότητες

Συμβατότητα και σταθερότητα:

Ενδοφλεβίως:

Σε συγκεντρώσεις μεταξύ 1 και 40 mg/ml, το CEFUMAX είναι συμβατό με τα ακόλουθα διαλύματα προς έγχυση: ύδωρ για ενέσιμα, ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (με ή χωρίς γλυκόζη 5%), ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ή 10%, ενέσιμο διάλυμα γαλακτικού νατρίου μοριακότητας κ.ό. 1/6. Τα διαλύματα αυτά παραμένουν σταθερά για έως και 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και για 24 ώρες στο ψυγείο.

Ενδομυϊκώς:

Τα διαλύματα του CEFUMAX που παρασκευάζονται με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα διαλύματα παραμένουν σταθερά για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και για 24 ώρες στο ψυγείο: ύδωρ για ενέσιμα, ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Ασυμβατότητα:

Τα διαλύματα του CEFUMAX **δεν** πρέπει να αναμειγνύονται με κανένα από τα ακόλουθα αντιβιοτικά: μετρονιδαζόλη, βανκομυκίνη, γενταμικίνη, θειική τομπραμυκίνη και θειική νετιλμικίνη, διότι ενδέχεται να προκύψουν φυσικές ή χημικές ασυμβατότητες. Σε περίπτωση που ενδείκνυται ταυτόχρονη θεραπεία, οι παράγοντες αυτοί πρέπει να χορηγούνται χωριστά.

Αν το επιτρέπει το διάλυμα και ο περιέκτης, πριν από τη χορήγηση, όλα τα παρεντερικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν σωματίδια. Όπως άλλες κεφαλοσπορίνες, τα διαλύματα κεφεπίμης μπορούν να αναπτύξουν κίτρινο έως φαιοκίτρινο χρώμα, ανάλογα με τις συνθήκες αποθήκευσης. Ωστόσο, αυτό δεν επηρεάζει αρνητικά τη δράση του προϊόντος.

Για μία μόνο χρήση.

Να χρησιμοποιείτε μόνο διαυγή διαλύματα.

6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μετά την ανασύσταση:

Όταν γίνεται ανασύσταση του προϊόντος με ενέσιμο ύδωρ, η χημική και φυσική σταθερότητα αυτού κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί στους 25 °C για 12h και στους 2-8 °C (ψυγείο) για 24 h.

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24h στους 2-8 °C ή τις 12h στους 25 °C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή έως ωχροκίτρινη κόνις σε άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ωχροκίτρινο διάλυμα.

Διαυγές άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, με ελαστικά πώματα και σφραγισμένο με αποσπώμενο αλουμινένιο καπάκι που περιέχει 2 g κεφεπίμης με τη μορφή μονοϋδρικής διϋδροχλωρικής κεφεπίμης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός*Ενδοφλέβια χρήση:*

Για απευθείας ΕΦ ένεση, διαλύστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου με 5 ή 10 ml ύδατος για ενέσιμα, ενέσιμο διαλύματος γλυκόζης 5% ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, όπως υποδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα. Χορηγήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αργά με ένεση εντός διαστήματος 3 έως 5 λεπτών είτε απευθείας μέσα στη φλέβα είτε απευθείας μέσα στον καθετήρα συστήματος έγχυσης, ενώ ο ασθενής λαμβάνει έγχυση συμβατού ΕΦ διαλύματος (βλ. «Συμβατότητα και σταθερότητα»).

Για ΕΦ έγχυση, διαλύστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου όπως περιγράφεται στην παράγραφο *Απευθείας ΕΦ ένεση*. Προσθέστε κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος σε περιέκτη ΕΦ έγχυσης με ένα από

τα συμβατά διαλύματα ΕΦ έγχυσης.

Ενδομυϊκή χρήση:

Το CEFUMAX θα πρέπει να υφίσταται ανασύσταση με οποιοδήποτε από τα εξής διαλύματα: ύδωρ για ενέσιμα, ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει οδηγίες για την ανασύσταση:

| Περιεκτικότητα | Προσθήκη διαλύτη (ml) | Διαθέσιμος όγκος (ml) | Συγκέντρωση (κατά προσέγγιση, σε mg/ml) |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 0,5 g ΕΦ | 5,0 | 5,7 | 90 |
| 1 g ΕΦ | 10,0 | 11,4 | 90 |
| 2 g ΕΦ | 10,0 | 12,8 | 160 |
| 0,5 g ΕΜ | 1,5 | 2,2 | 230 |
| 1 g ΕΜ | 3,0 | 4,4 | 230 |

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος περίπου 30 λεπτών.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.

Οδός Τατοΐου,

14671 Νέα Ερυθραία,

Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 8009111-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ