

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime Accord, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Cefepime Accord, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodorku jednowodnego (1,19 g).

Każda fiolka zawiera 2 g cefepimu w postaci cefepimu dichlorowodorku jednowodnego (2,38 g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Proszek o barwie białej do bladożółtej.

Po rekonstytucji, pH roztworu wynosi 4,0-6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefepime Accord jest wskazany do leczenia niżej wymienionych ciężkich zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała ≥ 40 kg:

- zapalenie płuc
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- powikłane zakażenia jamy brzusznej
- zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD, ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis).

U dorosłych:

- ostre infekcje dróg żółciowych.

U dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat i o masie ciała ≤ 40 kg:

- zapalenie płuc
- powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- bakteryjne zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4).

Leczenie pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzana o taki związek.

Cefepim można stosować w empirycznym leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12

lat z gorączką neutropeniczną, jeśli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym. U pacjentów narażonych na duże ryzyko ciężkich zakażeń (np. pacjentów niedawno poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego, pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego i pacjentów z ciężką lub długotrwałą neutropenią) stosowanie antybiotyków w monoterapii może być niewłaściwe. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii. Zalecane jest stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego w skojarzeniu z antybiotykiem glikopeptydowym, z uwzględnieniem indywidualnego profilu ryzyka.

Cefepim należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze, gdy tylko rodzaj bakterii wywołujących zakażenie mógłby wykraczać poza zakres działania cefepimu.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i sposób podawania zależą od charakteru i ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu, czynności nerek i ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg (w wieku około powyżej 12 lat)

Wielkość dawki pojedynczej i odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami	
Ciężkie zakażenia: - bakteriemia - zapalenie płuc - powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) - ostre infekcje dróg żółciowych	Bardzo ciężkie zakażenia: - powikłane zakażenia jamy brzusznej - empiryczne leczenie u pacjentów z gorączką - neutropenia
2,0 g co 12 godzin	2,0 g co 8 godzin

Niemowlęta i dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 12 lat i (lub) o masie ciała ≤ 40 kg, z prawidłową czynnością nerek)

Wielkość dawki pojedynczej (mg/kg mc.), czas pomiędzy kolejnymi dawkami i czas trwania leczenia		
	Ciężkie zakażenia: • zapalenie płuc • powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)	Bardzo ciężkie zakażenia: • bakteriemia • bakteryjne zapalenie opon mózgowych • empiryczne leczenie pacjentów z gorączką neutropeniczną
<i>Dzieci w wieku od 2 miesięcy, o masie ciała ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg mc. co 12 godzin Cięższe zakażenia: 50 mg/kg mc. co 8 godzin przez 10 dni	50 mg/kg mc. co 8 godzin przez 7-10 dni
<i>Niemowlęta w wieku od 1 do poniżej 2 miesięcy:</i>	30 mg/kg mc. co 12 godzin Cięższe zakażenia: 30 mg/kg mc. co 8 godzin przez 10 dni	30 mg/kg mc. co 8 godzin przez 7-10 dni

Doświadczenie dotyczące niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Zalecenia dotyczące dawkowania 30 mg/kg mc. co 12 lub 8 godzin pochodzą z danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy i są uważane za odpowiednie dla niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 2 miesięcy.

U dzieci o masie ciała > 40 kg, zalecane jest dawkowanie jak dla dorosłych.

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała < 40 kg należy stosować dawkę zalecaną dla młodszych pacjentów o masie ciała < 40 kg.

Dawka u dzieci nie powinna przekraczać maksymalnej dawki dobowej dla dorosłych wynoszącej 2 g co 8 godzin.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę cefepimu należy dostosować w celu skompensowania spowolnienia eliminacji nerkowej.

Dorośli i młodzież (w wieku > 12 lat i o masie ciała powyżej 40 kg):

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, od łagodnych do umiarkowanych, zaleca się podawanie dawki początkowej cefepimu wynoszącej 2,0 g.

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat wielkości kolejnych dawek podtrzymujących:

Klirens kreatyniny [ml/min]	Zalecane dawki podtrzymujące: Wielkość dawki pojedynczej i odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami	
	<i>Ciężkie zakażenia:</i> - bakteriemia - zapalenie płuc - powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) - ostre infekcje dróg żółciowych	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> - powikłane zakażenia jamy brzusznej - empiryczne leczenie u pacjentów z gorączką neutropeniczną
> 50 (zwykła dawka, bez konieczności modyfikowania)	2 g co 12 godzin	2 g co 8 godzin
30-50	2 g co 24 godziny	2 g co 12 godzin
11-29	1 g co 24 godziny	2 g co 24 godziny
≤ 10	0,5 g co 24 godziny	1 g co 24 godziny

Pacjenci poddawani dializie

U pacjentów poddawanych hemodializie, w ciągu 3 godzin dializy zostaje wydalone około 68% całkowitej ilości cefepimu znajdującego się w organizmie na początku dializy. Według wzorów farmakokinetycznych konieczna jest redukcja dawki u tych pacjentów. Zaleca się następujące dawkowanie:

Dawka nasycająca wynosząca 1 g cefepimu w pierwszej dobie leczenia cefepimem, następnie 500 mg na dobę, z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, w przypadku której zalecana dawka wynosi 1 g na dobę.

W dniach, w których odbywa się dializa, cefepim należy podawać po jej zakończeniu. W miarę możliwości, cefepim należy podawać o tej samej porze każdego dnia.

U pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD) zaleca się następujące dawkowanie:

- 1 g cefepimu co 48 godzin w ciężkich zakażeniach (bakteriemia, zapalenie płuc, powikłane zakażenia dróg

- moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), ostre infekcje dróg żółciowych);
- 2 g cefepimu co 48 godzin w bardzo ciężkich zakażeniach (zakażenia jamy brzusznej empiryczne leczenie u pacjentów z gorączką neutropeniczną).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat i o masie ciała ≤ 40 kg:

Dawka 50 mg/kg mc. u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 12 lat (patrz punkt 5.2) i dawka 30 mg/kg mc. u niemowląt w wieku od 1 do 2 miesięcy odpowiada dawce 2 g u dorosłych, z takim samym wydłużeniem przerw pomiędzy dawkami, zgodnie z tabelą poniżej.

Dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy o masie ciała do 40 kg (w wieku około 12 lat):

Wielkość dawki pojedynczej (mg/kg mc.) i odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami		
Klirens kreatyniny [ml/min]	<i>Ciężkie zakażenia:</i> - zapalenie płuc - powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> - bakteremia - bakteryjne zapalenie opon mózgowych - empiryczne leczenie u pacjentów z gorączką neutropeniczną
> 50 (zwykła dawka, bez konieczności modyfikowania)	50 mg/kg mc. co 12 godzin	50 mg/kg mc. co 8 godzin
30-50	50 mg/kg mc. co 24 godziny	50 mg/kg mc. co 12 godzin
11-29	25 mg/kg mc. co 24 godziny	50 mg/kg mc. co 24 godziny
≤ 10	12,5 mg/kg mc. co 24 godziny	25 mg/kg mc. co 24 godziny

Niemowlęta w wieku od 1 do poniżej 2 miesięcy:

Wielkość dawki pojedynczej (mg/kg mc.) i odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami		
Klirens kreatyniny [ml/min]	<i>Ciężkie zakażenia:</i> - zapalenie płuc - powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> - bakteremia - bakteryjne zapalenie opon mózgowych - empiryczne leczenie u pacjentów z gorączką neutropeniczną
> 50 (zwykła dawka, bez konieczności modyfikowania)	30 mg/kg mc. co 12 godzin	30 mg/kg mc. co 8 godzin
30-50	30 mg/kg mc. co 24 godziny	30 mg/kg mc. co 12 godzin
11-29	15 mg/kg mc. co 24 godziny	30 mg/kg mc. co 24 godziny
≤ 10	7,5 mg/kg mc. co 24 godziny	15 mg/kg mc. co 24 godziny

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzenia czynności nerek, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki i monitorować czynność nerek. Jeśli występują zaburzenia czynności nerek, zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia:

Leczenie trwa zazwyczaj od 7 do 10 dni. Co do zasady, leczenie z zastosowaniem cefepimu powinno trwać nie krócej niż 7 dni i nie dłużej niż 14 dni. Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej trwa zazwyczaj 7 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Sposób podawania:

Cefepime Accord, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ infuzji

Cefepime Accord można podawać w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym (im.), w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym trwającym od 3 do 5 minut lub poprzez zestaw do infuzji w sytuacji, gdy pacjent otrzymuje jednocześnie w infuzji dożylnej inny zgodny roztwór albo w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Jeśli jako rozpuszczalnik stosowana jest lidokaina, powstałego roztworu nie należy nigdy podawać dożylnie (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

Cefepime Accord 2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ infuzji

Cefepime Accord można podawać w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym trwającym od 3 do 5 minut lub poprzez zestaw do infuzji w sytuacji, gdy pacjent otrzymuje jednocześnie w infuzji dożylnej inny zgodny roztwór albo w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Nie należy podawać pojedynczej dawki 2 g cefepimu domięśniowo.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Cefepim jest przeciwwskazany u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości na:

- cefepim,
- którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- inne cefalosporyny lub
- jakiegokolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (np. penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).

Ze względu na zawartość L-argininy, produkt ten jest ponadto przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na L-argininę oraz pacjentów z kwasicą. W związku z tym zalecana jest ostrożność w przypadku hiperkaliemii.

Cefepime Accord, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ infuzji

Należy wykluczyć przeciwwskazania do stosowania lidokainy przed domięśniowym wstrzyknięciem cefepimu, gdy jako rozpuszczalnik stosowany jest roztwór lidokainy (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy, szczególnie odnośnie przeciwwskazań.

Roztworów cefepimu zawierających lidokainę nigdy nie należy podawać dożylnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, zgłaszano ciężkie i sporadycznie zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości.

Przed rozpoczęciem leczenia cefepimem należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący występowania w przeszłości u pacjenta reakcji nadwrażliwości na cefepim, beta-laktamy lub inne produkty lecznicze.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefepimu u pacjentów, u których kiedykolwiek w przeszłości rozpoznano astmę lub skłonność do alergii. Po podaniu pierwszej dawki należy uważnie obserwować stan pacjenta. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać leczenie.

W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości może być konieczne podanie epinefryny lub rozpoczęcie innego odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Z powodu względnie ograniczonego zakresu działania przeciwbakteryjnego, cefepim nie jest odpowiednim antybiotykiem w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już znany i wiadomo, że jest wrażliwy lub istnieje bardzo duże podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen (patogeny) będzie wrażliwy na działanie cefepimu (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, dawkę cefepimu należy dostosować w celu skompensowania spowolnienia eliminacji nerkowej. Ze względu na to, że standardowe dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z innymi stanami, które mogą zaburzać czynność nerek, może być przyczyną przedłużonego utrzymywania się wysokiego stężenia antybiotyku w surowicy, należy zmniejszyć u tych pacjentów dawkę podtrzymującą cefepimu. Dalsze dawkowanie należy określić w zależności od nasilenia zaburzenia czynności nerek, ciężkości zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów powodujących zakażenie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Po wprowadzeniu cefepimu do obrotu zgłaszano następujące przypadki ciężkich działań niepożądanych: przemijającą encefalopatię (zaburzenia świadomości ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (w tym niedrgawkowy stan padaczkowy) i(lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). W większości przypadków działania te występowały u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymywali cefepim w dawkach większych niż zalecane.

Objawy toksycznego działania na układ nerwowy ustępowały na ogół po przerwaniu leczenia i(lub) hemodializie, jednak zdarzały się również przypadki zakończone zgonem.

W przypadku stosowania cefepimu jednocześnie z innymi lekami mogącymi działać nefrotoksycznie (tj. antybiotykami aminoglikozydowymi lub silnie działającymi lekami moczopędnymi) należy kontrolować czynność nerek.

*Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile**

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym cefepimu, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*, o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu zapalenia jelita grubego. Możliwość wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których po leczeniu antybiotykiem wystąpi biegunka. Należy starannie przeprowadzić wywiad medyczny, gdyż takie przypadki opisywano do 2 miesięcy po zakończeniu stosowania leków przeciwbakteryjnych. W razie podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* może być konieczne przerwanie stosowania antybiotyku, który nie jest skierowany przeciwko *C. difficile*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania antybiotyków u pacjentów, u których rozpoznano jakąś formę alergii w szczególności na leki. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na cefepim, należy natychmiast przerwać

stosowanie leku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie cefepimu może prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. W przypadku wystąpienia nadkażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Z ponad 6400 dorosłych pacjentów leczonych cefepimem w badaniach klinicznych, 35% miało 65 lat lub więcej, a 16% - 75 lat lub więcej. W badaniach klinicznych skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących dawki zalecane dla dorosłych, były porównywalne do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego antybiotyku u dorosłych z pozostałych grup wiekowych. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy niż u młodszych osób. W przypadku zaburzenia czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Cefepim jest wydalany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko działania toksycznego jest większe. Ponieważ prawdopodobieństwo zaburzeń czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę dla nich należy ustalać z zachowaniem ostrożności i kontrolować czynność nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek, otrzymującym zwykle dawki cefepimu, występowały ciężkie działania niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzona świadomość ze splątaniem, omamami, stuporem i śpiączką), drgawki miokloniczne, napady drgawkowe (również niedrgawkowy stan padaczkowy) i(lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Opisywano dodatni odczyn Coombs'a bez hemolizy u pacjentów otrzymujących cefepim dwa razy na dobę.

Antybiotyki z grupy cefalosporyn mogą powodować fałszywie dodatni wynik testu redukcyjnego oznaczania glukozy w moczu z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest), ale nie wpływają na wyniki testów na glukozurię metodą enzymatyczną (oksydazą glukozową). Z tego powodu zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu.

Cefepime Accord, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ infuzji

Stosowanie lidokainy:

W przypadku stosowania roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika, roztwory cefepimu należy stosować wyłącznie we wstrzyknięciach domięśniowych. Przed zastosowaniem lidokainy należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia i inne istotne informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz punkt 4.3).

Roztworu lidokainy nigdy nie należy podawać dożylnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Cefalosporyny mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych - pochodnych kumaryny.

Jednoczesne stosowanie antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym może wpływać na działanie antybiotyków beta-laktamowych.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

U pacjentów otrzymujących cefepim, opisywano występowanie dodatnich wyników testów Coombs'a, bez hemolizy.

Mogą występować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania glukozy w moczu (dlatego zaleca się stosowanie metody enzymatycznej).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cefepimu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Cefepim przenika barierę łożyskową. Ze względu na brak badań klinicznych, Cefepime Accord powinien być stosowany po dokładniejszej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, szczególnie w pierwszych 3 miesiącach ciąży.

Karmienie piersią

Cefepim przenika do mleka ludzkiego, dlatego Cefepime Accord powinien być stosowany w okresie laktacji wyłącznie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka przy uwzględnieniu potencjalnie negatywnego wpływu na karmione piersią niemowlę (wpływ na florę jelitową z możliwym nadmiernym namnożeniem się drożdżaków i uczuleniem na antybiotyki z grupy cefalosporyn).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu cefepimu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu cefepimu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak możliwe działania niepożądane np. zmieniony stan świadomości, zawroty głowy, stan splątania lub omamy mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9).

Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn

4.8 Działania niepożądane

W przeprowadzonych badaniach klinicznych (N = 5598) najczęściej występowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz reakcje nadwrażliwości.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej, zgłaszanych podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, jest określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Określenie wg MedDRA
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Niezbyt często	kandydoza jamy ustnej, zapalenie pochwy
	Rzadko	kandydoza
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	dodatni odczyn Coombsa
	Często	wydłużony czas protrombinowy, wydłużony czas tromboplastyny częściowej, niedokrwistość, eozynofilia
	Niezbyt często	małopłytkowość, leukopenia, neutropenia

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Częstość nieznana	niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
	Częstość nieznana	wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Częstość nieznana	fałszywie dodatni wynik testu na obecność glukozy w moczu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Częstość nieznana	stan splątania, omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Niezbyt często	ból głowy
	Rzadko	drgawki, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Częstość nieznana	śpiączka, stupor, encefalopatia, zaburzona świadomość, drgawki miokloniczne
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	zapalenie żyły w miejscu infuzji
	Rzadko	rozszerzenie naczyń krwionośnych
	Częstość nieznana	krwotok*
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Rzadko	szumy uszne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Rzadko	duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	biegunka
	Niezbyt często	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, nudności, wymioty
	Rzadko	ból brzucha, zaparcie
	Częstość nieznana	zaburzenia żołądkowo-jelitowe
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, podwyższony poziom bilirubiny we krwi
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	wysypka
	Niezbyt często	rumień, pokrzywka, świąd
	Częstość nieznana	toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella]*, zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Rzadko	bóle stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Częstość nieznana	niewydolność nerek, toksyczna nefropatia*
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Rzadko	świąd narządów płciowych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	reakcje w miejscu podania infuzji, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	gorączka, stan zapalny w miejscu podania infuzji
	Rzadko	dreszcze
<i>Badania diagnostyczne</i>	Często	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

*Działanie niepożądane ogólnie uznane za działanie przypisywane innym związkom tej klasy.

Dzieci

Profil bezpieczeństwa cefepimu u niemowląt i dzieci jest podobny do obserwowanego u dorosłych. W badaniach klinicznych najczęściej występującą reakcją niepożądaną podejrzewaną o związek przyczynowy ze stosowaniem cefepimu była wysypka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadkach ciężkiego przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, hemodializa może być pomocna w usunięciu cefepimu z organizmu (zastosowanie dializy otrzewnowej nie przynosi korzyści).

Niezamierzone przedawkowanie występowało, gdy pacjenci z zaburzeniami czynności nerek otrzymywali cefepim w dużych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Objawy przedawkowania obejmują encefalopatię (zaburzenia świadomości ze splątaniem, omamy, otępienie i śpiączka), mioklonie, drgawki oraz drażliwość nerwowo-mięśniową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki antybakteryjne o działaniu ogólnoustrojowym, inne antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny czwartej generacji.

Kod ATC: J01DE01.

Mechanizm działania

Mechanizm działania cefepimu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicyliny (PBPs, ang. penicillin-binding proteins), np. transpeptydaz. Wynikiem tego jest działanie bakteriobójcze.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność zależy przede wszystkim od długości okresu, podczas którego stężenie substancji czynnej znajduje się powyżej wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. minimal inhibitory concentration) dla danego drobnoustroju chorobotwórczego.

Mechanizmy oporności

Cefepim wykazuje niewielkie powinowactwo do kodowanych chromosomowo beta-laktamaz i znaczną oporność na hydrolizę przez większość beta-laktamaz.

Oporność bakterii na cefepim może wynikać z jednego lub kilku następujących mechanizmów:

- zmniejszone powinowactwo cefepimu do białek wiążących penicyliny;
- wytwarzanie beta-laktamaz, które są zdolne do skutecznej hydrolizy cefepimu (np. niektóre z beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym oraz modyfikowanych chromosomalnie);
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, co ogranicza dostęp cefepimu do białek wiążących penicylinę u bakterii Gram-ujemnych;

- usuwanie substancji czynnych z komórek poprzez pompy wypływowe.

Zaobserwowano występowanie mechanizmu częściowej lub całkowitej oporności krzyżowej pomiędzy cefepimem a innymi cefalosporynami i penicylinami.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla cefepimu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Wrażliwość

Częstość występowania oporności wybranych gatunków może się zmieniać z upływem czasu i być różna w różnych rejonach geograficznych. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, należy zasięgnąć specjalistycznej opinii.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (w tym szczepy odporne na penicylinę) ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
<i>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej
<i>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki z wrodzoną opornością
<i>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę)
<i>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</i>

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

° Brak dostępności aktualnych danych w momencie publikowania tabeli. Przyjmuje się wrażliwość według podstawowej literatury, typowych opracowań i zaleceń terapeutycznych.

+ Wskaźnik oporności większy niż 50% przynajmniej w jednym regionie.

% Szczepy wytwarzające beta-laktamazy (ESBL, ang. extended-spectrum beta-lactamase) o rozszerzonym spektrum substratowym są zawsze odporne.

³ W warunkach ambulatoryjnych wskaźnik oporności wynosi <10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne cefepimu mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 250 mg do 2 g w podaniu dożylnym. Nie różnią się one w zależności od czasu leczenia.

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom 2 g cefepimu w czasie 30 minut, szczytowe stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiły 126 do 193 µg/ml.

Dystrybucja

Cefepim jest dobrze dystrybuowany do płynów ustrojowych i tkanek. W zakresie dawek od 250 mg do 2 g stopień dystrybucji cefepimu do tkanek nie ulega zmianie w zależności od podanej dawki. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18 l. Nie ma dowodów na jakąkolwiek kumulację leku w organizmie u zdrowych pacjentów, którym podawano dożylnie dawki do 2 g leku w odstępach 8-godzinnych przez okres 9 dni. Wiązanie cefepimu z białkami osocza wynosi < 19% i nie zależy od stężenia cefepimu w surowicy. Przeciętny okres półtrwania cefepimu w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

Metabolizm

Cefepim jest metabolizowany w niewielkim stopniu. Podstawowym produktem przemiany materii w moczu jest N-tlenek N-metylopirolidyny, amina trzeciorzędowa, wydalana w ilości odpowiadającej około 7% przyjętej dawki.

Eliminacja

Średni klirens całkowity wynosi 120 ml/min. Średni klirens nerkowy wynosi 110 ml/min. Powyższe wskaźniki pokazują, że cefepim jest niemal w całości wydalany przez nerki, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. Odzysk niezmienionego leku z moczu wynosi około 85% przyjętej dawki, co skutkuje dużymi stężeniami cefepimu w moczu. Po dożylnym podaniu cefepimu w ilości 500 mg nie był on wykrywalny w osoczu po upływie 12 godzin, a w moczu po upływie 16 godzin.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek o różnym nasileniu występuje istotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek istnieje liniowa zależność pomiędzy indywidualną całkowitą szybkością wydalania a klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2).

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów poddawanych hemodializie wynosi 13 godzin, a u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – 19 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Przebadano mechanizm dystrybucji cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku płci męskiej i żeńskiej (> 65lat). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczna w tej grupie pacjentów są porównywalne do grupy młodszych dorosłych, natomiast u pacjentów w podeszłym wieku obserwowano niewielkie wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i niższe wartości klirensu nerkowego. W przypadku zaburzenia czynności nerek wymagane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek” oraz 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środkiostrożności dotyczące stosowania „Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku”).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę cefepimu, podawanego w infuzji dożylniej w pojedynczych i wielokrotnych dawkach wynoszących 50 mg/kg mc., badano u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 16 lat. Dawki wielokrotne podawano w odstępach 8- lub 12-godzinnych przez okres co najmniej 48 godzin.

Średnie stężenia cefepimu w osoczu po podaniu dawki początkowej były zbliżone do stężeń w stanie stacjonarnym, zaś niewielką kumulację leku obserwowano po podaniu dodatkowych dawek.

Wartości innych parametrów farmakokinetycznych u niemowląt i dzieci po podaniu dawki początkowej i po uzyskaniu stanu stacjonarnego były takie same, niezależnie od schematu dawkowania (co 12 godzin lub co 8 godzin). Nie stwierdzono różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych między pacjentami w różnym wieku ani między mężczyznami i kobietami.

Po jednorazowym podaniu dożylnym średni klirens całkowity cefepimu wynosił 3,3 ml/min/kg, a objętość dystrybucji wynosiła 0,3 l/kg. Całkowity średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny. Odsetek cefepimu odzyskanego w postaci niezmienionej z moczu wynosił 60,4% podanej dawki, a klirens nerkowy określający główną drogę eliminacji wynosił średnio 2,0 ml/min/kg.

Zaburzenia czynności nerek

Badania u pacjentów z niewydolnością nerek o różnym nasileniu wykazały istotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek istnieje liniowa zależność pomiędzy pomiędzy indywidualną całkowitą szybkością wydalania a klirensiem kreatyniny.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów poddawanych hemodializie wynosi 13 godzin, a u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – 19 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Podanie cefepimu w pojedynczej dawce 1 g nie wpływało na parametry farmakokinetyczne u pacjentów z mukowiscydozą oraz zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma zatem konieczności modyfikacji podawanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących oceny ryzyka rakotwórczości. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cefepim nie jest genotoksyczny. Nie wykazano aby cefepim wpływał na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-arginina (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia fizycznych bądź chemicznych niezgodności **nie mieszać** roztworów produktu Cefepime Accord z następującymi antybiotykami: metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną,

tobramycyną i netylmycyną. Jednak, jeśli wskazane jest leczenie skojarzone z cefepimem, leki te trzeba podawać osobno.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po rekonstytucji

Stabilność chemiczną i fizyczną produktu wykazano jak poniżej:

Cefepime Accord 1 g po rekonstytucji z 1% lidokainą można stosować do 12 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2-5°C.

Cefepime Accord 1 g po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań i 0,9% chlorku sodu można stosować do 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2-8°C.

Cefepime Accord 2 g po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań i 0,9% chlorku sodu można stosować do 12 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, to za czas i warunki przechowywania po otwarciu odpowiada osoba podająca lek.

Po rozcieńczeniu

Stabilność chemiczną i fizyczną produktu wykazano jak poniżej:

Cefepime Accord 1 g rozcieńczony wodą do wstrzykiwań z 10% dekstrozą można stosować do 12 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 25°C.

Wszystkie pozostałe rozcieńczone roztwory do infuzji lub roztwory do podawania domięśniowego należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt w postaci proszku: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany roztwór: Warunki przechowywania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cefepime Accord, 1 g i 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji jest dostępny w fiolkach z bezbarwnego szkła typu III, z korkiem z gumy chlorobutyłowej typu I, z aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10 lub 50 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do bursztynowego i wolny od cząstek stałych.

Podanie domięśniowe

W celu przygotowania roztworu do wstrzykiwań do podania domięśniowego, należy użyć jako rozpuszczalnika 3 ml wody do wstrzykiwań lub 0,5% lub 1 % roztworu chlorowodoru lidokainy.

Stosowanie lidokainy

W przypadku stosowania roztworu lidokainy jako rozpuszczalnika, roztwory cefepimu należy stosować wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych. Przed użyciem należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania lidokainy, ostrzeżenia i inne istotne informacje wyszczególnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego lidokainy.

Nigdy nie należy podawać roztworu lidokainy dożylnie.

U dzieci powyżej 30 miesiąca życia wskazane jest wstrzyknięcie domięśniowe lidokainy jako rozpuszczalnika.

Cefepime Accord 2 g nie powinien być stosowany do podawania domięśniowego.

Podanie dożylne

Cefepime Accord 1 g należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań lub w roztworze dekstrozy 5% lub 0,9% chlorku sodu. Powstały roztwór należy wstrzyknąć bezpośrednio do żyły (od 3 do 5 minut) lub do kaniuli systemu infuzyjnego, gdy pacjent otrzymuje płyn dożylny zgodny.

Cefepime Accord 2 g należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań lub w roztworze dekstrozy 5% lub 0,9% chlorku sodu. Powstały roztwór należy wstrzyknąć bezpośrednio do żyły (od 3 do 5 minut) lub do kaniuli systemu infuzyjnego, gdy pacjent otrzymuje płyn dożylny zgodny.

Poniższa tabela zawiera instrukcje dotyczące rekonstytucji:

Dawka i droga podania	Objętość dodawanego rozpuszczalnika (ml)	Objętość gotowego roztworu (ml)	Przybliżone stężenie (mg/ml)
1 g domięśniowo	3,0	4,2	240
1 g dożylnie	10,0	11,2	90
2 g dożylnie	10,0	12,5	160

Infuzja dożylna

Cefepime Accord 1 g po rekonstytucji może być podawany przez dren infuzyjny lub bezpośrednio do płynu infuzyjnego. Roztwór należy podać przez około 30 min.

Cefepime Accord 2 g po rekonstytucji może być podawany przez dren infuzyjny lub bezpośrednio do płynu infuzyjnego. Roztwór należy podać przez około 30 min.

Cefepim jest zgodny z następującymi roztworami: 0,9% roztworem chlorku sodu (z 5% roztworem dekstrozy lub bez), 5% roztworem Ringera z dodatkiem mleczanu (z 5% roztworem dekstrozy lub bez), mleczanem sodu M/6 dla stężeń od 1 do 40 mg/ml.

Cefepim Accord może być podawany jednocześnie z innymi antybiotykami lub innymi lekami, pod warunkiem, że nie zostanie użyta ta sama strzykawka, ta sama fiolka do infuzji ani to samo miejsce wstrzyknięcia. Roztwory cefepimu są zgodne z amikacyną, ampicyliną, klindamycyną, heparyną, chlorkiem potasu, teofiliną.

Podobnie jak inne cefalosporyny, po rekonstytucji, roztwór może zmienić barwę na żółtą, co nie wpływa na skuteczność produktu leczniczego. Należy używać wyłącznie roztworu niezawierającego cząstek stałych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cefepime Accord, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Pozwolenie nr 26674

Cefepime Accord, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Pozwolenie nr 26675

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.10.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.07.2024