ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefepim-MIP 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

Cefepim-MIP 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefepim-MIP 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung:

1 Durchstechflasche enthält Cefepimdihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 1 g Cefepim.

Cefepim-MIP 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung:

1 Durchstechflasche enthält Cefepimdihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 2 g Cefepim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

Weißes bis schwach gelbliches Pulver.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt bei 4,0-7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefepim-MIP wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten schweren Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 40 kg:

- Pneumonie
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Komplizierte Infektionen des Bauchraumes
- Peritonitis in Verbindung mit Dialyse bei Patienten mit kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)

Bei Erwachsenen:

- Akute Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege

Bei Kindern im Alter ab 2 Monaten bis 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≤ 40 kg:

- Pneumonie
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Bakterielle Meningitis (siehe Abschnitt 4.4)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen auftritt.

Cefepim kann zur empirischen Behandlung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahren mit febriler Neutropenie, bei der eine bakterielle Infektion als Ursache vermutet wird, eingesetzt werden. Bei Patienten mit hohem Risiko für schwere Infektionen (z.B. Patienten mit kürzlich erfolgter Knochenmarkstransplantation, mit niedrigem Blutdruck bei der Vorstellung, mit zugrunde liegender hämatologischer Malignität oder schwerer oder lang anhaltender Neutropenie), kann eine antimikrobielle Monotherapie ungeeignet sein. Die Datenlage für die Wirksamkeit einer Cefepim-Monotherapie ist bei solchen Patienten unzureichend. Eine Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside oder der Glykopeptide ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten gegebenenfalls zu empfehlen.

Cefepim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Cefepim abgedeckt wird.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cefepim kann nach der Rekonstitution intravenös verabreicht werden, entweder als langsame Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten oder als Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten. Dosierung und Art der Anwendung orientieren sich an Art und Schwere der Infektion, Empfindlichkeit der Erreger, der Nierenfunktion und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

Erwachsene und Jugendliche über 40 kg Körpergewicht (etwa über 12 Jahre):

Einzeldosis und Dosierungsintervall	
<i>Schwere Infektionen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriämie • Pneumonie • Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) • Akute Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege 	<i>Sehr schwere Infektionen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Infektionen des Bauchraumes • Empirische Behandlung bei Patienten mit febriler Neutropenie
2,0 g alle 12 Stunden	2,0 g alle 8 Stunden

Säuglinge und Kinder (ab 1 Monat bis 12 Jahre und/oder einem Körpergewicht von ≤ 40 kg, mit normaler Nierenfunktion)

Einzeldosis (mg/kg Körpergewicht), Dosierungsintervall und Behandlungsdauer		
	<i>Schwere Infektionen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) 	<i>Sehr schwere Infektionen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriämie • Bakterielle Meningitis • Empirische Behandlung bei Patienten mit febriler Neutropenie
<i>Kinder ab 2 Monate, Körpergewicht ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg alle 12 Stunden <i>schwerere Infektionen:</i> 50 mg/kg alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	50 mg/kg alle 8 Stunden Dauer: 7-10 Tage
<i>Säuglinge von 1 bis weniger als 2 Monate:</i>	30 mg/kg alle 12 Stunden <i>schwerere Infektionen:</i> 30 mg/kg alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	30 mg/kg alle 8 Stunden Dauer: 7-10 Tage

Die Erfahrungen bei Säuglingen unter 2 Monaten sind begrenzt. Die Dosierungsempfehlungen von 30 mg/kg alle 12 oder 8 Stunden wurden aus den pharmakokinetischen Daten bei Kindern über 2 Monaten abgeleitet und werden als geeignet für Säuglinge im Alter von 1 bis weniger als 2 Monaten erachtet.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von > 40 kg ist die Dosierungsempfehlung für Erwachsene anwendbar.

Bei Patienten über 12 Jahren mit einem Körpergewicht von < 40 kg sind Dosierungsempfehlungen für jüngere Patienten mit einem Körpergewicht von < 40 kg anwendbar.

Die empfohlene Maximaldosis für Erwachsene von 2 g alle 8 h ist nicht zu überschreiten.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisanpassung erfolgen, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen.

Erwachsene und Jugendliche (>12 Jahren und einem Körpergewicht von über 40 kg):

Für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Startdosis von 2,0 g Cefepim empfohlen.

In der folgenden Tabelle ist die daran anschließende Erhaltungsdosierung angegeben:

Kreatinin-Clearance [ml/min]	Empfohlene Erhaltungsdosierung: Einzeldosis und Anwendungsintervall	
	<i>Schwere Infektionen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriämie • Pneumonie • Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) • Akute Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege 	<i>Sehr schwere Infektionen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Infektionen des Bauchraumes • Empirische Behandlung bei Patienten mit febriler Neutropenie
> 50 (übliche Dosis, keine Dosisanpassung erforderlich)	2 g alle 12 h	2 g alle 8 h
30-50	2 g alle 24 h	2 g alle 12 h
11-29	1 g alle 24 h	2 g alle 24 h
≤ 10	0,5 g alle 24 h	1 g alle 24 h

Dialyse-Patienten:

Bei Hämodialyse-Patienten werden circa 68% der zu Beginn der Dialyse im Körper befindlichen Gesamtmenge an Cefepim während einer Dialyse über 3 Stunden ausgeschieden. Ein pharmakokinetisches Modelling weist darauf hin, dass bei diesen Patienten eine Dosisreduktion notwendig ist. Folgende Dosierung wird empfohlen:

Eine Anfangsdosis von 1 g am ersten Behandlungstag mit Cefepim, an den folgenden Tagen 500 mg pro Tag bei allen Infektionen außer bei febriler Neutropenie. Hierfür beträgt die empfohlene Dosis 1 g pro Tag.

An den Dialysetagen ist Cefepim nach Beendigung der Dialyse zu verabreichen. Cefepim ist möglichst jeden Tag zur gleichen Zeit zu verabreichen.

Bei Patienten, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten, wird folgende Dosierung empfohlen:

- 1 g Cefepim alle 48 Stunden bei schweren Infektionen (Bakteriämie, Pneumonie, komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), akute Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege)
- 2 g Cefepim alle 48 Stunden bei sehr schweren Infektionen (Infektionen des Bauchraumes, Peritonitis, empirische Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie)

Säuglinge ab 1 Monat und Kinder bis zu 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg

Eine Dosis von 50 mg/kg bei Patienten zwischen 2 Monaten und 12 Jahren (siehe Abschnitt 5.2) und eine Dosis von 30 mg/kg bei Säuglingen im Alter von 1 bis 2 Monaten sind vergleichbar mit einer Dosis von 2 g bei Erwachsenen inklusive der gleichen Verlängerung des Dosierungsintervalls wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben:

Kinder ab 2 Monaten bis zu 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre):

Einzeldosis (mg/kg Körpergewicht) und Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance [ml/min]	<i>Schwere Infektionen:</i> • Pneumonie • Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)	<i>Sehr schwere Infektionen:</i> • Bakteriämie • Bakterielle Meningitis • Empirische Behandlung bei Patienten mit febriler Neutropenie
> 50 (übliche Dosis, keine Dosisanpassung erforderlich)	50 mg/kg alle 12 h	50 mg/kg alle 8 h
30-50	50 mg/kg alle 24 h	50 mg/kg alle 12 h
11-29	25 mg/kg alle 24 h	50 mg/kg alle 24 h
≤ 10	12,5 mg/kg alle 24 h	25 mg/kg alle 24 h

Säuglinge im Alter von 1 bis weniger als 2 Monaten

Einzeldosis (mg/kg Körpergewicht) und Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance [ml/min]	<i>Schwere Infektionen:</i> • Pneumonie • Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)	<i>Sehr schwere Infektionen:</i> • Bakteriämie • Bakterielle Meningitis • Empirische Behandlung bei Patienten mit febriler Neutropenie
> 50 (übliche Dosis, keine Dosisanpassung erforderlich)	30 mg/kg alle 12 h	30 mg/kg alle 8 h
30-50	30 mg/kg alle 24 h	30 mg/kg alle 12 h
11-29	15 mg/kg alle 24 h	30 mg/kg alle 24 h
≤ 10	7,5 mg/kg alle 24 h	15 mg/kg alle 24 h

Leberfunktionsstörung:

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten:

Da bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko einer verminderten Nierenfunktion besteht, sollte die Wahl der Dosierung mit Sorgfalt erfolgen und die Nierenfunktion des Patienten überwacht werden. Eine Anpassung der Dosierung wird empfohlen, wenn die Nierenfunktion vermindert ist (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung:

Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise 7 bis 10 Tage. Cefepim ist im Allgemeinen nicht kürzer als 7 Tage und nicht länger als 14 Tage pro Behandlung anzuwenden. Bei der empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie beträgt die übliche Behandlungsdauer 7 Tage oder solange, bis die Neutropenie zurückgegangen ist.

Art der Anwendung:

Nach angemessener Rekonstitution kann Cefepim als **direkte intravenöse Injektion** über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten verabreicht oder in den Schlauch des Infusionsbestecks injiziert werden, während der Patient eine kompatible intravenöse Flüssigkeit bekommt, oder als **intravenöse Infusion** über einen Zeitraum von 30 Minuten. Für Inkompatibilitäten und Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.2 und 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Cefepim ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cefepim, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere Cephalosporin-Antibiotika, oder andere Betalaktam-Antibiotika (z.B. Penicilline, Monobactame und Carbapeneme).

Wegen seines Gehalts an L-Arginin ist das Arzneimittel außerdem kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen L-Arginin und mit einer Azidose. Bei Hyperkaliämie ist deshalb Vorsicht geboten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Cefepim sofort abgebrochen werden und angemessene Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefepim, andere Betalaktam-Antibiotika oder andere Arzneimittel in der Krankheitsgeschichte zu befragen. In 10% der Fälle besteht eine Kreuzreaktion zwischen Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin und Cephalosporinen.

Cefepim sollte bei Patienten mit einer Krankheitsgeschichte mit Asthma oder allergischer Diathese mit Vorsicht verabreicht werden. Der Patient muss während der ersten Anwendung sorgfältig überwacht werden. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Cefepim sofort abgebrochen werden. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kann Epinephrin verabreicht werden oder andere geeignete therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

Antibakterielles Wirkspektrum von Cefepim

Aufgrund des relativ begrenzten antibakteriellen Wirkspektrums von Cefepim ist es für die Behandlung von einigen Arten von Infektionen nicht geeignet, es sei denn der Erreger ist bereits dokumentiert und dafür bekannt, dass er empfindlich gegen Cefepim ist oder eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass der/die vermutete(n) Erreger geeignet für eine Therapie mit Cefepim ist/sind (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) oder anderen Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, sollte die Dosierung von Cefepim angepasst werden, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen. Da bei normaler Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, hohe und länger anhaltende antibiotische Serumkonzentrationen auftreten können, sollte die Erhaltungsdosis bei solchen Patienten reduziert werden. Die weitere Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger festgelegt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2). Während der Überwachung nach Markteinführung sind folgende schwere Nebenwirkungen berichtet worden: reversible Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfälle (einschließlich nicht konvulsivem Status epilepticus) und/oder Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf, die Dosen von Cefepim erhielten, die oberhalb der Empfehlungen lagen. Im Allgemeinen gingen die neurotoxischen Symptome nach dem Absetzen von Cefepim und/oder nach Hämodialyse zurück, jedoch gab es einige Fälle mit tödlichem Ausgang.

Wenn Cefepim zusammen mit Arzneimitteln, die nierenschädigend wirken können, wie Aminoglykosiden und stark wirksamen Diuretika, verabreicht wird sollte die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit dem Einsatz von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Cefepime, ist von *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD) berichtet worden, welche hinsichtlich des Schweregrads von leichter Diarrhoe bis zur tödlich verlaufenden Colitis reichen kann. CDAD ist bei allen Patienten in betracht zu ziehen, die sich mit Diarrhoe nach der Anwendung von Antibiotika vorstellen. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da vom Auftreten von CDAD über zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika berichtet wurde. Wenn eine CDAD vermutet oder bestätigt wird, ist eine Beendigung der Therapie mit Antibiotika, die nicht gegen *C. difficile* gerichtet ist, zu erwägen.

Wie bei anderen Antibiotika kann die Anwendung von Cefepime zu übermäßigem Wachstum von nicht empfindlichen Organismen führen. Sollte es während der Therapie zu einer Superinfektion kommen, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Ältere Patienten

Von mehr als 6400 in klinischen Studien mit Cefepim behandelten Patienten waren 35% älter als 65 Jahre oder älter und 16% älter als 75 Jahre oder älter. In klinischen Studien war die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefepim bei älteren Patienten, die die übliche empfohlene Erwachsenenendosierung erhielten, mit derjenigen von jüngeren erwachsenen Patienten vergleichbar, außer die Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden eine mäßig verlängerte Eliminationshalbwertszeit und niedrigere renale Clearance-Werte beobachtet. Eine Dosisanpassung wird empfohlen, wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung und 5.2- Pharmakokinetische Eigenschaften).

Cefepim wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden und das Risiko auf toxische Reaktionen auf dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Nierenfunktion erhöht ist, sollte die Wahl der Dosierung mit Sorgfalt erfolgen und die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen und 5.2- Pharmakokinetische Eigenschaften). Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, welche die übliche Dosierung von Cefepim erhielten, sind schwere Nebenwirkungen einschließlich reversibler Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfälle (einschließlich nicht konvulsivem Status epilepticus) und/oder Nierenversagen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen).

Einflüsse auf Laborwerte (klinisch-chemische Parameter)

Bei Patienten, bei denen Cefepim zweimal täglich verabreicht wurde, wurde ein positiver Coombs-Test festgestellt, obwohl keine Hämolyse vorlag.

Cephalosporin-Antibiotika können bei der Bestimmung der Glukosekonzentration im Urin mit Kupferreduktionsmethoden (Benedict- oder Fehling-Probe, Clinitest Tabletten) zu einem falsch positiven Ergebnis führen, jedoch nicht bei enzymatischen Methoden (Glukoseoxidase) für die Glukosurie, weshalb diese Methode empfohlen wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Patienten, bei denen Cefepim zweimal täglich verabreicht wurde, wurde ein positiver Coombs-Test festgestellt, obwohl keine Hämolyse vorlag (siehe Abschnitt 4.8).

Die Glukose-Bestimmung im Urin kann ein falsch positives Resultat ergeben. Deshalb wird die Glukose-Oxidase-Methode empfohlen.

Die gleichzeitige Behandlung mit bakteriostatischen Antibiotika kann den Wirkmechanismus von Betalaktam Antibiotika beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Eine Auswirkung auf die Fertilität wurde bei Ratten nicht beobachtet.

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Cefepim auf die Fertilität beim Menschen.

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die fetale Entwicklung, jedoch liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien für die Anwendung bei Schwangeren vor. Da Tierreproduktionsstudien nur eine begrenzte Voraussage hinsichtlich der Wirkungen auf Menschen ermöglichen, ist dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nur anzuwenden wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Cefepim wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Während der Stillzeit ist Cefepim nur mit Vorsicht zu verabreichen. Der Säugling ist in diesem Fall streng zu überwachen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch können mögliche Nebenwirkungen wie Bewusstseinsstörungen, Schwindel, Verwirrtheit und Halluzinationen auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind gemäß Systemorganklassen, MedDRA Terminologie und MedDRA Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $\leq 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$) und unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden Nebenwirkungen in abnehmender Schwere aufgelistet.

Tabelle: Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung gemeldet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Orale Candidose, Vaginitis
	Selten	Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	positiver Coombs-Test
	Häufig	Verlängerung der Prothrombin-Zeit, Verlängerung der partiellen Thromboplastin-Zeit, Anämie, Eosinophilie
	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
	Unbekannt	Aplastische Anämie ^a , hämolytische Anämie ^a , Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
	Unbekannt	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Unbekannt	Falsch positiver Urin-Glukose-Test
Psychiatrische Erkrankungen	Unbekannt	Verwirrtheit, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Selten	Konvulsionen, Parästhesien, Dysgeusie, Schwindel
	Unbekannt	Koma, Stupor, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörung, Myoklonus
Gefäßkrankungen	Häufig	Gefäßwandentzündung an der Infusionsstelle
	Selten	Gefäßerweiterung
	Unbekannt	Hämorrhagien ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	Pseudomembranöse Colitis, Colitis, Übelkeit, Erbrechen

	Selten Unbekannt	Bauchschmerzen, Verstopfung Magen-Darm-Störungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Bilirubin im Blut erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellengewebes	Häufig Gelegentlich Unbekannt	Ausschlag Erythem, Urticaria, Pruritus Toxische epidermale Nekrolyse ^a , Stevens- Johnson-Syndrom ^a , Erythema multiforme ^a
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich Unbekannt	Erhöhung des Blutharnstoffs, Erhöhung des Serum-Kreatinins Nierenversagen, toxische Nephropathie ^a
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Genitalpruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich Selten	Reizungen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Einstichstelle, Entzündungen an der Einstichstelle Fieber, Entzündungen an der Infusionsstelle Schüttelfrost
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte alkalische Phosphatase

^a Nebenwirkungen, die generell dieser Wirkstoffklasse zugeordnet werden können.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Cefepim bei Säuglingen und Kindern ist ähnlich dem bei Erwachsenen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Cefepim in klinischen Studien war Hautausschlag.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Fällen schwerer Überdosierung, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann Cefepim mit Hilfe der Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden. Peritonealdialyse ist dafür nicht geeignet. Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höhere Dosen von Cefepim verabreicht wurden, war eine unbeabsichtigte Überdosierung die Folge (siehe Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung und 4.4. - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Symptome einer Überdosierung umfassen Enzephalopathie (Bewusstseinstörungen einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus und Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.8).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporin der vierten Generation, ATC-Code: J01DE01

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Cefepim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Hemmung der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des betroffenen Erregers liegen.

Resistenzmechanismus

Cefepim besitzt eine geringe Affinität gegenüber chromosomal kodierten Beta-Laktamasen und eine hohe Resistenz gegenüber der Hydrolyse durch die meisten Beta-Laktamasen.

Eine bakterielle Resistenz gegenüber Cefepim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- reduzierte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen gegenüber Cefepim,
- Produktion von Beta-Laktamasen, die Cefepim wirksam hydrolysieren können (z.B. einige der extended-Spektrum und chromosomal kodierten Beta-Laktamasen),
- Undurchdringlichkeit der äußeren Zellwand, wodurch in Gram-negativen Organismen die Erreichbarkeit der Penicillin-Bindeproteine für Cefepim eingeschränkt wird,
- Efflux-Pumpen für Wirkstoffe.

Es besteht eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefepim mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Die Testung von Cefepim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen wurden für sensible und resistente Keime festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (2014-01-01)

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anmerkung ²	Anmerkung ²
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C und G	Anmerkung ³	Anmerkung ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Streptokokken der viridans-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l ⁴	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Pharmakokinetische/pharmakodynamische (nicht speziesspezifische) Grenzwerte ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Die Grenzwerte beziehen sich auf die Hochdosistherapie.
- 2 Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen lässt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin folgern, außer bei Ceftazidim, Cefixim und Ceftributen, die keine Grenzwerte haben und nicht bei Staphylokokkeninfektionen angewendet werden sollten.
- 3 Die Empfindlichkeit der Streptococcus-Gruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen lässt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin folgern.
- 4 Isolate mit MHK-Werten über den Empfindlichkeits-Grenzwerten sind sehr selten oder wurden noch nicht berichtet. Die Identifikation und antimikrobiellen Empfindlichkeitstests bei solchen Isolaten müssen wiederholt werden und wenn die Ergebnisse bestätigt werden, müssen die Isolate an ein Referenzlaboratorium gesendet werden. Bis Beweise vorliegen bezüglich eines klinischen Ansprechens für bestätigte Isolate mit MHK-Werten über den aktuellen Resistenz-Grenzwerten, sollten sie als resistent berichtet werden.
- 5 Grenzwerte gelten für eine tägliche intravenöse Dosis von 2 g x 2 und einer hochdosierten Gabe von mindestens 2 g x 3.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der Resistenz bei individualisierten Bakterienstämmen kann je nach Region und Zeit variieren. Es wird daher empfohlen, vor Beginn der Behandlung lokale Informationen über die Empfindlichkeit der Stämme zu erhalten.

Cefepim ist normalerweise wirksam gegen die die folgenden Mikroorganismen *in vitro* (Stand: Dezember 2012).

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

% Extended-Spektrum Beta-Laktamase (ESBL)-bildende Stämme sind immer resistent.

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefepim sind im Bereich von 250 mg bis 2 g i.v. linear; die pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden sich nicht in Bezug auf Behandlungsdauer.

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung von 2 g über 30 Minuten an gesunde Probanden betragen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) 126 – 193 µg/ml.

Verteilung

Cefepim verteilt sich gut in Körperflüssigkeiten und -geweben. Im Bereich von 250 mg bis 2 g hängt die relative Gewebeverteilung von Cefepim nicht von der verabreichten Dosis ab. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 18 l. Bei gesunden Probanden, die über einen Zeitraum von 9 Tagen in Abständen von 8 Stunden Dosen von bis zu 2 g i.v. erhielten, fand sich kein Hinweis auf eine Akkumulation. Die Serumproteinbindung von Cefepim beträgt <19% und hängt nicht von den Serumkonzentrationen ab. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 2 Stunden.

Biotransformation

Cefepim wird nur in geringem Maße metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Urin ist N-Methylpyrrolidinoxid, ein tertiäres Amin, das nur rund 7% der Dosis ausmacht.

Elimination

Die mittlere Gesamtkörperausscheidungsrate beträgt 120 ml/min. Die mittlere renale Clearance von Cefepim beträgt 110 ml/min; dies zeigt, dass Cefepim fast ausschließlich über renale Mechanismen ausgeschieden wird, hauptsächlich durch glomeruläre Filtration. Die Wiederfindung von unverändertem Cefepim im Urin beträgt etwa 85% der Dosis, was zu hohen Urinkonzentrationen von Cefepim führt. Nach der intravenösen Verabreichung von 500 mg Cefepim war Cefepim nach 12 Stunden nicht mehr im Plasma und nach 16 Stunden nicht mehr im Urin nachweisbar.

Ältere Patienten:

Die Verteilung von Cefepim wurde bei älteren männlichen und weiblichen Patienten (> 65 Jahre) untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten ist mit derjenigen von Erwachsenen vergleichbar, allerdings wurden bei älteren Patienten eine geringfügige Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und niedrigere Werte für die renale Clearance bei älteren Patienten beobachtet. Eine Dosisanpassung ist bei einer begleitenden Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung *„Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“* und 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung *„Ältere Patienten“*).

Kinder und Jugendliche:

Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachgabe von Cefepim wurde bei Patienten im Alter von 2 Monaten bis 16 Jahren untersucht, wobei Dosen von 50 mg/kg durch intravenöse Infusion verabreicht wurden. Bei Mehrfachgabe wurde diese Dosis alle 8 oder 12 Stunden über mindestens 48 Stunden verabreicht.

Die mittlere Plasmakonzentration von Cefepim war nach der ersten Dosis ähnlich der im Steady-State mit einer geringfügigen Akkumulation nach Verabreichung zusätzlicher Dosen.

Die Werte der anderen pharmakokinetischen Parameter bei Säuglingen und Kindern unterschieden sich nach der ersten Dosis und im Steady-State nicht, unabhängig von Dosierungsintervall (alle 12 oder 8 Stunden). Es konnten keine Unterschiede in den pharmakokinetischen Werten festgestellt werden, weder zwischen den verschiedenen Altersstufen der Patienten noch zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis betrug die durchschnittliche Gesamtausscheidungsrate 3,3 ml/min/kg und das Verteilungsvolumen betrug 0,3 l/kg. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 1,7 Stunden. Der Anteil an Cefepim, der unverändert im Urin wieder gefunden wurde, betrug 60,4% der

verabreichten Dosis und die renale Clearance mit einem durchschnittlichen Wert von 2,0 ml/min/kg stellt den primären Eliminationsweg dar.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Studien bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen zeigen eine signifikante Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit. Es besteht eine lineare Beziehung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen der individuellen Gesamtausscheidungsrate und der Kreatinin-Clearance.

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Dialyse-Patienten 13 Stunden (Hämodialyse) und 19 Stunden bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit zystischer Fibrose und Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik von Cefepim nach Verabreichung einer Einzeldosis von 1 g nicht verändert. Daher ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Während keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials durchgeführt wurden, zeigten In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen, dass Cefepim nicht genotoxisch ist. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass tägliche Dosen von bis zum 10-Fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Reproduktion, die embryonale/fetale Entwicklung, die Tragezeit oder die peri-/postnatale Entwicklung haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

Lösungen von Cefepim-MIP dürfen **nicht** mit den folgenden Antibiotika gemischt werden: Metronidazol, Vancomycin, Gentamicin, Tobramycinsulfat und Netilmicinsulfat, da dabei physikalische oder chemische Inkompatibilitäten auftreten können. Ist eine gleichzeitige Therapie angezeigt, müssen solche Antibiotika separat verabreicht werden.

Alle parenteralen Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu untersuchen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

27 Monate

Dauer der Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 2 Stunden bei 25°C und für 24 Stunden bei 2 bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefepim-MIP 1 g wird in farblosen 15-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) geliefert, die ein weißes bis gelbbraunes Pulver enthalten und mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-Off-Deckel verschlossen sind.

Cefepim-MIP 2 g wird in farblosen 50-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ II) geliefert, die ein weißes bis gelbbraunes Pulver enthalten und mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-Off-Deckel verschlossen sind.

Packungsgrößen: Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Lösung zur intravenösen Injektion

Der Inhalt der Durchstechflasche wird in 10 ml eines Lösungsmittels aufgelöst, wie in der nachstehenden Tabelle angegeben. Die gebrauchsfertige Lösung wird langsam über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten injiziert – entweder direkt in eine Vene oder direkt in die Kanüle eines Infusionssystems, während dem Patienten eine Infusion mit einer kompatiblen intravenösen Lösung verabreicht wird.

Zubereitung der Lösung zur intravenösen Infusion

Für die intravenöse Infusion ist die 1 g oder 2 g Cefepim-Lösung wie oben für die direkte intravenöse Anwendung beschrieben zu rekonstituieren und die erforderliche Menge der gebrauchsfertigen Lösung in ein Behältnis mit einer der kompatiblen intravenösen Flüssigkeiten hinzuzufügen (empfohlenes Endvolumen: circa 40-50 ml). Die gebrauchsfertige Lösung sollte über einen Zeitraum von ungefähr 30 Minuten verabreicht werden.

Die folgende Tabelle enthält Anweisungen zur Rekonstitution:

Dosierung und Art der Anwendung	Zugesetztes Lösungsmittel [ml]	Endvolumen [ml]	Konzentration (ca., in mg/ml)
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160

Kompatibilität mit intravenösen Flüssigkeiten

Folgende Lösungsmittel eignen sich zur Herstellung der Lösung:

- Wasser für Injektionszwecke
- Glukose-Lösung 50 mg/ml (5%)
- Natriumchloride-Lösung 9 mg/ml (0,9%).

Die Herstellung der Rekonstitution/Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Fügen Sie das empfohlene Volumen der rekonstituierten Lösung hinzu und schütteln Sie diese leicht bis sich der Inhalt der Durchstechflasche vollkommen aufgelöst hat.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Reste einer gebrauchsfertigen Lösung müssen vernichtet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Siehe Abschnitt 6.2 für Inkompatibilitäten.

Die Durchstechflasche vor der Anwendung visuell auf Verfärbungen und Partikel untersuchen. Sie darf nur angewendet werden, wenn die Lösung frei von Partikeln ist.

Nur klare Lösungen verwenden.

Wie andere Cephalosporine können Cefepim-Lösungen je nach Lagerbedingungen eine gelbe bis gelbbraune Farbe annehmen. Dies hat jedoch keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str. 41

66440 Blieskastel, Deutschland

Tel.: 06842 - 9609 0

Fax: 06842 - 9609 355

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cefepim-MIP 1 g: Z.Nr.: 135975

Cefepim-MIP 2 g: Z.Nr.: 135976

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.02.2015

Datum der Verlängerung der Zulassung: 22.05.2019

10. STAND DER INFORMATION

11/2018

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.