

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefepim AptaPharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Cefepim AptaPharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält 1,19 g Cefepim Dihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 1,0 g Cefepim.

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

Jede Durchstechflasche enthält 2,38 g Cefepim Dihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 2,0 g Cefepim.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis grauweißes kristallines Pulver.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 4,2 und 5,2 und die Osmolalität zwischen 383 und 389 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefepim AptaPharma ist indiziert zur Behandlung der unten angeführten Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 and 5.1).

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre > 40 kg:

Behandlung von Patienten, die an einer Bakteriämie leiden, in Kombination oder potenziell in Kombination mit einer der unten angeführten Infektionen:

- ambulant erworbene Infektionen der unteren Atemwege und schwere Lungenentzündung,
- komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen,
- febrile Episoden bei neutropenischen Patienten. Bei der empirischen Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie: Cefepim-Monotherapie ist für die empirische Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie indiziert. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine schwere Infektion (z. B. Patienten, die sich kürzlich einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben, Patienten mit Hypotonie, hämatologischen Malignomen oder schwerer oder lang anhaltender Neutropenie) ist eine Antibiotika-Monotherapie möglicherweise nicht angemessen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirksamkeit einer Cefepim-Monotherapie bei diesen Patienten zu belegen. (siehe Abschnitt 5.1.).
- Infektionen der Gallenwege.

Kinder im Alter von 2 Monaten bis zu 12 Jahren ≤ 40 kg:

- febrile Episoden während einer Neutropenie, wenn die voraussichtliche Dauer der Neutropenie kurz ist. Die für Säuglinge und Kinder verfügbaren klinischen Daten erlauben es nicht, die Anwendung einer Cefepim-Monotherapie zu empfehlen.

Die offiziellen Empfehlungen für den angemessenen Einsatz von Antibiotika müssen berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion

Die übliche empfohlene Dosierung für die Monotherapie oder die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln ist die folgende:

Art der Infektion	Dosiereinheit, Art der Anwendung	Dosierungsfrequenz/Häufigkeit der Anwendung
Ambulant erworbene Infektionen der Atemwege Unkomplizierte Pyelonephritis	1 g IV oder IM	Zweimal täglich
Schwere Infektionen: Septikämie/Bakteriämie, Lungenentzündung, komplizierte Harnwegsinfektionen, Infektionen der Gallenwege	2 g IV	Zweimal täglich
Febrile Episoden bei neutropenischen Patienten*	2 g IV	Zwei – bis dreimal täglich
Schwere Pseudomonas-Infektionen	2 g IV	Dreimal täglich

* Die Dosierung von 2 g dreimal täglich wurde nur als Monotherapie angewendet.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 – 10 Tage, obwohl schwerere Infektionen eine längere Behandlung erfordern können. Bei der Behandlung febriler Episoden bei neutropenischen Patienten soll die übliche Behandlungsdauer nicht weniger als 7 Tage oder bis zum Abklingen der Neutropenie betragen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Cefepim wird über die Nieren ausgeschieden, und zwar ausschließlich über die glomeruläre Filtration. Daher muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtration < 50 ml/min) die Dosierung angepasst werden, um die geringere Eliminationsrate der Nieren auszugleichen. Die glomeruläre Filtration muss geschätzt werden, um die Erhaltungsdosis zu bestimmen.

Protokolle zur Dosisanpassung bei Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in der nachstehenden Tabelle beschrieben:

Übliche Dosierung	Kreatinin-Clearance (ml/min)			Hämodialyse
	50 – 30	29 – 11	≤ 10	
1 g, zweimal täglich	1 g, einmal täglich	500 mg, einmal täglich	250 mg, einmal täglich	Initialdosis: 1 g gefolgt von 500 mg einmal täglich *
2 g, zweimal täglich	2 g, einmal täglich	1g, einmal täglich	500 mg, einmal täglich	Initialdosis: 1 g gefolgt von 500 mg einmal täglich *
2 g, dreimal täglich	1 g, dreimal täglich	1 g, zweimal täglich	1 g, einmal täglich	Initialdosis: 1 g gefolgt von 500 mg einmal täglich *
50 mg/kg dreimal täglich	25 mg/kg dreimal täglich	25 mg/kg zweimal täglich	25 mg/kg einmal täglich	

* An Dialysetagen muss das Arzneimittel nach Abschluss der Dialyse angewendet werden.

Wenn nur Serumkreatinin-Werte verfügbar sind, kann die Cockcroft-Gault-Gleichung zur Schätzung der Kreatinin-Clearance verwendet werden. Das Serumkreatinin soll einen ausgeglichenen Zustand der Nierenfunktion widerspiegeln:

$$\text{Bei Männern: CrCl} = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)} \times (140 - \text{Alter [in Jahren]})}{72 \times \text{Serumkreatinin-Level (in mg/dl)}}$$

Bei Frauen: CrCl = 0.85 x Wert bei Männern

Bei Hämodialysepatienten zeigen die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefepim, dass die Dosierung reduziert werden muss. Diese Patienten müssen eine Initialdosis von 1 g am ersten Tag erhalten, gefolgt von 500 mg an den folgenden Tagen. Ungefähr 68 % des gesamten im Körper vorhandenen Cefepims werden nach 3 Stunden Dialyse ausgeschieden. An Dialysetagen muss Cefepim nach Abschluss der Dialyse angewendet werden. Soweit möglich, ist Cefepim jeden Tag zur gleichen Zeit anzuwenden.

Bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse kann Cefepim in der für Patienten mit normaler Nierenfunktion empfohlenen Dosierung angewendet werden, jedoch alle 48 Stunden.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche über 12 Jahre > 40 kg

Die üblichen empfohlenen Dosierungen für die Monotherapie oder die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln sind die gleichen wie für Erwachsene. Die Dauer der Behandlung entspricht ebenfalls den Empfehlungen für Erwachsene.

Kinder im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahre ≤ 40 kg

50 mg/kg intravenös (IV), dreimal täglich. Die für Säuglinge und Kinder verfügbaren klinischen Daten erlauben es nicht, die Anwendung von Cefepim als Monotherapie zu empfehlen.

Die Dauer der Behandlung entspricht jener von Erwachsenen und beträgt normalerweise 7 bis 10 Tage, obwohl bei schwereren Infektionen eine längere Behandlung erforderlich sein kann. Bei der Behandlung febriler Episoden bei neutropenischen Patienten soll die übliche Behandlungsdauer nicht weniger als 7 Tage oder bis zum Abklingen der Neutropenie betragen.

Art der Anwendung

Cefepim Apta Pharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann intravenös (IV) als langsame IV-Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten, als Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten oder als tiefe intramuskuläre Injektion (IM) angewendet werden. Cefepim Apta Pharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann intravenös (IV) als langsame IV-Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten oder als Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Cefepim AptaPharma rekonstituierte Lösung ist klar und praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

4.3 Gegenanzeigen

Cefepim ist kontraindiziert bei Patienten, die zuvor

- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefepim oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Cephalosporine (siehe Abschnitt 4.4) oder Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Monobactame und Carbapeneme).

zeigten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalopathie

Beta-Lactam-Antibiotika sind mit dem Risiko einer Enzephalopathie (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Epilepsie oder abnorme Bewegungen) verbunden, insbesondere bei Überdosierung und/oder Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei älteren Patienten.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Beim Auftreten von Allergiesymptomen muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wie bei anderen Beta-Lactam-Antibiotika sind Fälle von schweren und vereinzelt tödlichen Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden.

Bevor eine Therapie mit Cefepim eingeleitet wird, ist sorgfältig zu prüfen, ob der Patient in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cefepim, Beta-Laktame oder andere Arzneimittel gezeigt hat. Die Häufigkeit von Kreuzreaktionen zwischen Penicillin und Cephalosporinen beträgt 5 - 10 %. Cephalosporine sind bei Patienten, die empfindlich auf Penicillin reagieren, nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Während der Anwendung der ersten Dosis ist eine strenge medizinische Überwachung erforderlich.

Die Anwendung von Cephalosporinen ist kontraindiziert bei Personen mit einer Vorgeschichte von unmittelbarer Allergie gegen Cephalosporine. Im Zweifelsfall muss der Arzt bei der Anwendung der ersten Dosis anwesend sein, um eine mögliche anaphylaktische Reaktion zu behandeln.

Cefepim AptaPharma ist bei Patienten mit Asthma oder einer Neigung zu Allergien mit Vorsicht anzuwenden.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können die Anwendung von Epinephrin oder andere unterstützende Maßnahmen erforderlich machen.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhöe

Fälle von Clostridioides-difficile-assoziiierter Diarrhöe wurden im Zusammenhang mit der Einnahme zahlreicher Antibiotika, einschließlich Cefepim, berichtet. Diese Diarrhöe kann so schwerwiegend sein wie eine pseudomembranöse Kolitis, die lebensbedrohlich sein kann. Es ist wichtig, dass diese Diagnose bei Patienten, die während oder nach der Einnahme von Antibiotika Durchfall haben, in Betracht gezogen wird, da Fälle bis zu 2 Monate nach Absetzen der Behandlung beobachtet wurden. Dieses Ereignis, das bei Cephalosporinen selten vorkommt, erfordert den sofortigen Abbruch der Behandlung und die Anwendung einer geeigneten spezifischen Antibiotikatherapie. In diesem Fall muss die Anwendung von Produkten, die die Stuhlstauung fördern, vermieden werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als oder 50 ml/min) oder anderen Zuständen, welche die Nierenfunktion verändern können, muss die Dosierung von Cefepim angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2), um die verringerte Ausscheidungsrate von Cefepim zu kompensieren und um klinische Reaktionen zu verhindern, die durch hohe Plasmakonzentrationen des Antibiotikums verursacht werden.

Die Dosierung muss an den Grad der Nierenfunktionseinschränkung, die Schwere der Infektion und die Empfindlichkeit der Erreger angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Superinfektion

Wie bei anderen Antibiotika kann die Anwendung von Cefepim zu einem übermäßigen Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen führen. Wenn während der Behandlung eine Sekundärinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Ältere Patienten

Von den 6 400 Erwachsenen, die in die klinischen Studien einbezogen wurden, waren 35 % über 65 Jahre und 16 % über 75 Jahre alt. Die Verteilung von Cefepim bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurde untersucht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Nierenfunktion jedoch mit zunehmendem Alter abnimmt, muss die Dosierung an den Zustand der Nierenfunktion des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Es wird empfohlen, die Nierenfunktion zu überwachen, wenn Cefepim zusammen mit anderen potenziell nephrotoxischen Antibiotika (insbesondere Aminoglykosiden) oder mit starken Diuretika angewendet wird.

Wechselwirkung mit Laboranalysen

Positive Ergebnisse bei Coombs-Tests ohne Anzeichen einer Hämolyse wurden bei Patienten berichtet, die zweimal täglich mit Cefepim behandelt wurden.

Falsch positive Ergebnisse für Glukose im Urin wurden bei Kupferreduktionstests gemeldet. Daher wird empfohlen, Glukosetests zu verwenden, die auf enzymatischen Glukose-Oxidase-Reaktionen basieren.

Antibakterielle Aktivität

Aufgrund seines relativ begrenzten antibakteriellen Wirkungsspektrums ist Cefepim für die Behandlung einiger Arten von Infektionen nicht geeignet, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und als empfänglich bekannt oder es besteht eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, dass der/die wahrscheinlichste(n) Erreger für eine Behandlung mit Cefepim geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bakteriostatische Antibiotika

Die gleichzeitige Behandlung mit bakteriostatischen Antibiotika kann die Wirkung von Beta-Laktam-Antibiotika beeinträchtigen.

Spezifische Probleme im Zusammenhang mit INR-Ungleichgewichten (International Normalised Ratio)

Bei Patienten, die Antibiotika anwenden, wurden zahlreiche Fälle von erhöhter oraler Antikoagulanzenaktivität gemeldet. Der infektiöse oder entzündliche Hintergrund sowie das Alter und der allgemeine Zustand des Patienten scheinen Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig, im Hinblick auf das Auftreten von INR-Ungleichgewichten zwischen der infektiösen Pathologie und ihrer Behandlung zu unterscheiden. Einige Klassen von Antibiotika sind jedoch häufiger betroffen, insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Cycline, Co-Trimoxazole und bestimmte Cephalosporine.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien geben keinen Hinweis darauf, dass Cefepim Missbildungen verursacht oder fetotoxische Wirkungen hat.

Da es keine angemessenen kontrollierten klinischen Studien bei Schwangeren gibt, wird empfohlen, Cefepim bei Schwangeren nur anzuwenden, wenn dies eindeutig erforderlich ist und der therapeutische Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Cefepim wird in sehr geringen Konzentrationen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden, und die aufgenommenen Mengen liegen weit unter den therapeutischen Dosen.

Daher ist Cefepim während der Stillzeit nur nach sehr sorgfältiger Abwägung des zu erwartenden Nutzens und der möglichen Risiken anzuwenden. Wenn beim Säugling Durchfall, Candidose oder Hautausschlag auftreten, ist das Stillen (oder das Arzneimittel) abzusetzen.

Fertilität

Bei Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit beobachtet. Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Cefepim auf die menschliche Fruchtbarkeit vor.

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

Dieses Arzneimittel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigen, insbesondere durch das mögliche Auftreten einer Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (MedDRA-Begriffe) und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Kategorien aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), selten ($\geq 1/1\ 000$ bis $\leq 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $\leq 1/1\ 000$), sehr selten ($\leq 1/10\ 000$) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Gelegentlich	orale Candidose
	Selten	Candidose
	Sehr selten	Vaginalinfektionen
<i>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</i>	Häufig	Anämie, Eosinophilie
	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie
	Nicht bekannt	Aplastische Anämie*, hämolytische Anämie*, Agranulozytose
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem
	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Halluzinationen**, Verwirrtheit**
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Selten	Kopfschmerzen, Parästhesien
	Sehr selten	Krämpfe, Dysgeusie, Schwindelanfälle
	Nicht bekannt	Enzephalopathie**, krampfartige Anfälle**, Bewusstseinsstörungen**, Epilepsie**, Myoklonus**, Koma**
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich	Phlebitis an der IV-Injektionsstelle, Thrombophlebitis an der IV-Injektionsstelle
	Sehr selten	Hypotonie, Gefäßerweiterung
	Nicht bekannt	Hämorrhagien *
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</i>	Selten	Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Diarrhöe
	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen
	Selten	Verstopfung
	Sehr selten	Pseudomembranöse Kolitis, Kolitis, Unterleibsschmerzen, Mundgeschwüre
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Rötung, Urtikaria, Juckreiz
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse*, Stevens-Johnson-Syndrom*, Erythema multiforme*
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Selten	Nierenversagen
	Nicht bekannt	Toxische Nephropathie *
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Selten	Juckreiz im Genitalbereich

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Reaktion an der Infusionsstelle
	Gelegentlich	Entzündung an der Infusionsstelle, Schmerzen und Entzündung an der IM- oder IV-Injektionsstelle, Pyrexie
	Selten	Schüttelfrost
<i>Untersuchungen</i>	Sehr häufig	Positiver Coombs-Test
	Häufig	Anstieg der alkalischen Phosphatasen, ALT, AST, Bilirubinämie, verlängerte Prothrombinzeit, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit
	Gelegentlich	Vorübergehender Anstieg des Blutharnstoffs, Anstieg des Kreatinins
	Sehr selten	Verringerung der Phosphorämie
	Nicht bekannt	Falsch positive Glykosurie*

* Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen auf andere Produkte derselben Klasse zurückzuführen.

** Beta-Laktam-Antibiotika sind mit dem Risiko einer Enzephalopathie (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Epilepsie oder abnorme Bewegungen) verbunden, insbesondere bei Überdosierung und/oder Niereninsuffizienz, speziell bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.9). Die Symptome der Neurotoxizität verbessern sich nach Absetzen der Behandlung und/oder nach einer Hämodialyse. Es wurde über einige Todesfälle berichtet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Beta-Laktam-Antibiotika sind mit dem Risiko einer Enzephalopathie (Verwirrung, Bewusstseinsstörungen, Epilepsie oder abnorme Bewegungen) verbunden, insbesondere bei Überdosierung und/oder Nierenfunktionsstörungen. Im Falle einer schweren Überdosierung und insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann der Cefepim-Serumspiegel durch Hämodialyse gesenkt werden. Eine Peritonealdialyse ist unwirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere β -Laktam-Antibiotika, Cephalosporine der 4. Generation;
ATC Code: J01DE01

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit febriler Neutropenie:

Die Sicherheit und Wirksamkeit der empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie mit einer Cefepim-Monotherapie wurde in zwei multizentrischen randomisierten klinischen Studien untersucht, in denen eine Cefepim-Monotherapie (mit einer Dosierung von 2 g intravenös alle 8 Stunden) mit einer Ceftazidim-Monotherapie (mit einer Dosierung von 2 g intravenös alle 8 Stunden) verglichen wurde. Insgesamt wurden 317 Patienten in die Studien einbezogen.

Tabelle 1: Merkmale der eingeschlossenen Patientenpopulation

Demografische Daten der evaluierbaren Patienten (nur 1. Episode)		
	Cefepim	Ceftazidim
Gesamt	164	153
Medianalter (Jahre)	56,0 (Intervall, 18 – 82)	55,0 (Intervall, 16 – 84)
Männlich	86 (52 %)	85 (56 %)
Weiblich	78 (48 %)	68 (44 %)
Leukämie	65 (40 %)	52 (34 %)
Andere hämatologische Malignome	43 (26 %)	36 (24 %)
Solide Tumore	54 (33 %)	56 (37%)
Mediane absolute Neutrophilenzahl (Nadir) (Zellen/ μ l)	20,0 (Intervall, 0 – 500)	20,0 (Intervall, 0 – 500)
Mediane Dauer der Neutropenie (Tage)	6,0 (Intervall, 0 – 39)	6,0 (Intervall, 0 – 32)
Dauerkatheter	97 (59 %)	86 (56 %)
Prophylaktische Antibiotikatherapie	62 (38 %)	64 (42 %)
Knochenmarkstransplantation	9 (5 %)	7 (5 %)
SBP < 90mmHg bei Aufnahme	7 (4 %)	2 (1 %)

SBP = Systolischer Blutdruck

Tabelle 2: Beobachtete klinische Antwortraten. Bei allen ausgewerteten Parametern war Cefepim therapeutisch gleichwertig mit Ceftazidim.

Reaktionen bei der empirischen Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie		
	% Antwort	
Ausgewertete Parameter	Cefepim (n = 164)	Ceftazidim (n = 153)
Die primäre Episode verschwand ohne eine Änderung der Behandlung, ohne einen neuen Fieberschub oder eine Infektion und mit einer anschließenden oralen Antibiotikatherapie, um die Behandlung abzuschließen.	51	55
Die primäre Episode verschwand ohne Änderung der Behandlung, ohne neue fieberhafte Episode oder Infektion und ohne orale Antibiotikatherapie nach der Behandlung.	34	39
Überleben, Änderungen in der Behandlung.	93	97

Die primäre Episode verschwand ohne eine Änderung der Behandlung, und die Behandlung wurde mit einer oralen Antibiotikatherapie abgeschlossen.	62	67
Die primäre Episode verschwand ohne eine Änderung der Behandlung und ohne orale Antibiotikatherapie nach der Behandlung.	46	51

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirksamkeit einer Cefepim-Monotherapie bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung schwerer Infektionen zu unterstützen (einschließlich Patienten, die sich kürzlich einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben, Patienten mit Hypotonie, hämatologischen Malignomen oder schwerer oder lang anhaltender Neutropenie). Es liegen keine Daten für Patienten mit septischem Schock vor.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung (PK/PD)

Die Wirksamkeit hängt weitgehend davon ab, wie lange die Arzneimittelkonzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MIC) des betreffenden Erregers liegt.

Resistenzmechanismus

Cefepim hat eine geringe Affinität zu chromosomal codierten Beta-Laktamasen und ist sehr resistent gegen die Hydrolyse durch die meisten Beta-Laktamasen.

Die bakterielle Resistenz gegen Cefepim kann auf einen oder mehrere der folgenden Mechanismen zurückzuführen sein:

- verringerte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Cefepim,
- Produktion von β -Laktamasen, die in der Lage sind, Cefepim effizient zu hydrolysieren (z. B. einige der β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum und chromosomal vermittelte β -Laktamasen),
- Undurchlässigkeit der äußeren Membran, die den Zugang von Cefepim zu Penicillin-bindenden Proteinen in gramnegativen Organismen einschränkt,
- Effluxpumpen für Wirkstoffe.

Es besteht eine teilweise oder vollständige Kreuzresistenz zwischen Cefepim und anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Cefepim wird anhand der Standardverdünnungsreihe getestet. Die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen wurden für empfängliche und resistente Keime ermittelt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breakpoints (Version 12.0, 2022-01-01)

Krankheitserreger	Sensibel (mg/L)	Resistent (mg/L)
Enterobacterales	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001$	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Hinweis ¹	Hinweis ¹
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C and G	Hinweis ²	Hinweis ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	> 2
<i>Viridans</i> Gruppe <i>Streptococci</i>	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 4
Nicht Spezies bezogene PK/PD-Grenzwerte	≤ 4	> 8

<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 1	> 4
-----------------------	-----	-----

1 Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen, die bei Staphylokokken-Infektionen eingesetzt werden, wird von der Cefoxitin-Empfindlichkeit abgeleitet.

2 Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen wird von der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin abgeleitet.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Arten regional und zeitlich variieren, und es ist wünschenswert, über lokale Informationen zur Resistenz zu verfügen, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Dementsprechend sollte eine spezialisierte Beratung in Anspruch genommen werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz so hoch ist, dass der Nutzen des Mittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Arten
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistente Stämme) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<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>

Arten bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</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>

Von Natur aus resistente Organismen
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>

<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Tabelle waren keine aktuellen Daten verfügbar. In der Primärliteratur, in Standardwerken und Therapie-Empfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ Die Resistenzrate liegt in mindestens einer Region über 50 %.

% Breitbandspektrum-Beta-Laktamase (ESBL)-produzierende Stämme sind immer resistent.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cefepim ist zwischen den Dosierungsintervallen von 250 mg - 2 g (IV) und 500 mg - 2 g (IM) linear. Sie schwankt nicht im Verlauf der Behandlung.

Absorption

Nach IM-Verabreichung wird Cefepim schnell und vollständig resorbiert.

Verteilung

Die mittleren Plasmakonzentrationen von Cefepim bei erwachsenen Männern nach einer einmaligen 30-minütigen intravenösen Infusion mit einer Dosis von 250 mg, 500 mg, 1 g und 2 g und nach einer einmaligen IM-Injektion einer Dosis von 500 mg, 1 g und 2 g sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Mittlere Plasmakonzentrationen von Cefepim (µg/ml)

Cefepim-Dosis	0.5 h	1.0 h	2.0 h	4.0 h	8.0 h	12.0 h
250 mg IV	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Die Cefepim-Konzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten sind in der folgenden Tabelle beschrieben:

Mittlere Konzentration von Cefepim in Geweben und Körperflüssigkeiten

Gewebe oder Flüssigkeiten	Dosierung/Art der Anwendung	Probenahme: durchschnittlicher Zeitabstand (h)	Mittlere Konzentration Gewebe (µg/g) Biologische Flüssigkeiten (µg/ml)	Mittlere Plasmakonzentration (µg/ml)
Urin	500 mg IV	0 – 4*	292	4,9**
	1 g IV	0 – 4*	926	10,5**
	2 g IV	0 – 4*	3,120	20,1**
Galle	2 g IV	9	11,2	9,2
Peritoneal Flüssigkeit	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Interzellularflüssigkeit	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Bronchialschleim	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Appendix	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Gallenblase	2 g IV	9,6	8,1	8,5

* Urin, gesammelt im Zeitraum von 0 bis 4 Stunden nach der Verabreichung.

** Plasma, gesammelt 4 Stunden nach der Verabreichung.

Die Gewebeverteilung von Cefepim variiert nicht in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis im Bereich von 250 mg - 2 g. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht beträgt 18 L. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Cefepim beträgt 2 Stunden. Eine Akkumulation bei Probanden, die über einen Zeitraum von 9 Tagen alle 8 Stunden eine Dosis von 2 g intravenös erhielten, wurde nicht beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Cefepim beträgt weniger als 19 % und ist unabhängig von der Cefepim-Serumkonzentration. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Niereninsuffizienz verlängert.

Biotransformation

Cefepim wird nicht in großem Umfang metabolisiert. Es wird in N-Methylpyrrolidin-N-Oxid umgewandelt, das mit dem Urin ausgeschieden wird, entsprechend 7 % der verabreichten Dosis.

Elimination

Die durchschnittliche Gesamt-Clearance beträgt 120 ml/min. Die durchschnittliche renale Clearance von Cefepim beträgt 110 ml/min. Es wird fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden, hauptsächlich durch glomeruläre Filtration. 85 % der verabreichten Dosis werden unverändert im Urin gefunden. Nach intravenöser Verabreichung einer 500-mg-Dosis sind Cefepim-Konzentrationen nach 12 Stunden im Plasma und nach 16 Stunden im Urin nicht mehr nachweisbar. Die durchschnittliche Urinkonzentration während des Intervalls von 12-16 Stunden nach der Injektion beträgt 17,8 µg/ml. Nach der Verabreichung von 1 oder 2 g intravenös beträgt die durchschnittliche Urinkonzentration 26,5 bzw. 28,8 µg/ml in einem Intervall von 12 bis 24 Stunden. Cefepim ist im Plasma nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar.

Ältere Patienten

Die Verteilung von Cefepim bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurde untersucht. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min) sollte die Dosierung angepasst werden, um die geringere Ausscheidungsrate der Nieren zu kompensieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es wurden Fälle von reversibler Enzephalopathie berichtet, die mehrheitlich bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen auftraten, die eine höhere als die empfohlene Dosis erhielten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Kinder ab 2 Monaten und bis zu 12 Jahren

Die Kinetik von Cefepim ist bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis zu 12 Jahren nicht verändert.

Hepatische Beeinträchtigungen

Die Pharmakokinetik von Cefepim wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die eine Einzeldosis von 1 g erhielten, nicht verändert. Daher ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Studien, die bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenfunktionseinschränkung durchgeführt wurden, haben eine signifikante Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Cefepim gezeigt. Zwischen der individuellen Gesamt-Clearance und der Kreatinin-Clearance besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine lineare Beziehung (siehe Abschnitt 4.2). Die Eliminationshalbwertszeit bei Dialysepatienten (Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) beträgt 13 - 17 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Langzeit-Tierstudien zur Bewertung des karzinogenen Potenzials durchgeführt. In In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätstests erwies sich Cefepim nicht als genotoxisch. Bei Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin (zur pH-Wert-Einstellung)

Cefepim AptaPharma ist eine sterile Mischung aus Cefepimdihydrochlorid-Monohydrat und Arginin. Arginin in einer Konzentration von etwa 721 mg/g Cefepim wird hinzugefügt, um den pH-Wert der rekonstituierten Lösung zwischen 4,0 und 6,0 zu halten.

6.2 Inkompatibilitäten

Cefepim AptaPharma darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze oder Infusionsflasche gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen:
2 Jahre

Rekonstituiertes Produkt:

Zur intravenösen Injektion, intramuskulären Injektion oder intravenösen Anwendung als Infusion (einer kompatiblen Infusionsflüssigkeit zugesetzt).

Die chemische und physikalische Anwendungsstabilität nach Rekonstitution wurde für 7 Tage bei einer Lagerung bei 2 °C - 8 °C (im Kühlschrank) oder für 24 Stunden bei einer Lagerung unter 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Bewahren Sie die Durchstechflasche im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

20-ml-Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem grauen 20-mm-Bromobutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einem lachsfarbenen Aluminium/Flip-off-Verschluss.

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

20-ml-Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem grauen 20-mm-Bromobutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einem braunen Aluminium/Flip-off-Verschluss.

Packungen mit 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Anwendung:

Cefepim kann in Wasser für Injektionszwecke oder einem anderen kompatiblen Lösungsmittel für Injektionspräparate aufgelöst werden (siehe Abschnitt zur Kompatibilität unten).

Rekonstitutionsvolumen vor der Anwendung

Durchstechflasche	Volumen des hinzuzufügenden Lösungsmittels (ml)	Ungefähres verfügbares Volumen (ml)	Ungefähre Konzentration (mg/ml)
1 g IV	10,0	11,4	90
2 g IV	10,0	12,8	160

Rekonstituierte Lösungen für die intravenöse Anwendung können direkt durch langsame intravenöse Injektion (3 bis 5 Minuten) über eine Spritze oder eine Infusionsleitung verabreicht werden oder einer kompatiblen Infusionsflüssigkeit hinzugefügt werden, um über einen Zeitraum von 30 Minuten als Infusion verabreicht zu werden.

Intramuskuläre Anwendung:

Rekonstituieren Sie 1 g Cefepim mit Wasser für Injektionszwecke oder mit einer 5 mg/ml (0,5 %) oder 10 mg/ml (1 %) Lidocain-Hydrochloridlösung.

Rekonstitutionsvolumen vor der Anwendung

Durchstechflasche	Volumen des hinzuzufügenden Lösungsmittels (ml)	Ungefähres verfügbares Volumen (ml)	Ungefähre Konzentration (mg/ml)
1 g IM	3,0	4,4	230

Kompatibilität

Cefepim ist mit folgenden Lösungsmitteln und Lösungen kompatibel: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) (mit oder ohne Glukose 50 mg/ml (5 %)), Glukose 50 mg/ml (5 %) oder 100 mg/ml (10 %) und Ringer-Laktat-Lösung.

Cefepim kann zur gleichen Zeit wie andere Antibiotika angewendet werden. Es ist jedoch **verboten**, dieselbe Spritze, dieselbe Infusion oder dieselbe Injektionsstelle zu verwenden.

Visuelle Kontrolle

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar und frei von sichtbaren Partikeln.

Arzneimittel zur parenteralen Anwendung müssen vor der Verabreichung einer Sichtprüfung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel vorhanden sind. Wenn Partikel entdeckt werden, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Wie bei anderen Cephalosporinen kann die rekonstituierte Lösung eine gelblich-bernsteinfarbene Färbung aufweisen, die nicht auf einen Verlust der Wirksamkeit hinweist.

Das rekonstituierte Produkt ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cefepim AptaPharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.:

Cefepim AptaPharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

03.2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.