

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefepim Rotexmedica 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 1,0 g Cefepim als Cefepim Dihydrochlorid-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Weißes bis blassgelbes wasserlösliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Für die Behandlung von Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Sepsis;
- schwere Lungenentzündung;
- komplizierte Harnwegsinfektionen;
- Infektionen des Bauchraumes einschließlich Bauchfellentzündung (Peritonitis), falls erforderlich in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum;
- Infektionen der Gallenblase und Gallenwege;
- empirische Behandlung von febrilen Episoden bei Patienten mit mittelschwerer (neutrophile Granulozyten $\leq 1000/\text{mm}^3$) bzw. schwerer (neutrophile Granulozyten $\leq 500/\text{mm}^3$) Neutropenie. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine schwere Infektion (z. B. Patienten mit kürzlich erfolgter Knochenmarktransplantation, mit niedrigem Blutdruck, 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.

Kinder

Für die Behandlung von Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Sepsis;
- schwere Lungenentzündung;
- komplizierte Harnwegsinfektionen;
- bakterielle Hirnhautentzündung (Meningitis);
- empirische Behandlung von febrilen Episoden bei Patienten mit mittelschwerer (neutrophile Granulozyten $\leq 1000/\text{mm}^3$) bzw. schwerer (neutrophile Granulozyten $\leq 500/\text{mm}^3$) Neutropenie. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine schwere Infektion (z. B. Patienten mit kürzlich erfolgter Knochenmarktransplantation, mit niedrigem Blutdruck, 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cefepim Rotexmedica wird nach Auflösung intravenös verabreicht und kann entweder als langsame Injektion über 3–5 Minuten oder als Kurzzeitinjektion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreicht werden.

Die Dosierung variiert in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit der Erreger, der Schwere der Infektion, der Nierenfunktion und vom Allgemeinzustand des Patienten.

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Siehe Tabelle 1

Behandlungsdauer

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7–10 Tage. Im Allgemeinen sollte Cefepim Rotexmedica nicht kürzer als 7 Tage oder länger als 14 Tage pro Behandlung angewendet werden.

Bei der empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie beträgt die übliche Behandlungsdauer 7 Tage oder solange, bis die Neutropenie zurückgegangen ist.

Siehe Tabelle 2

Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 2 Monaten sind begrenzt, wobei diese Erfahrungen mit einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht gewonnen wurden. Jedoch lässt sich aus den pharmakologischen Daten bei Patienten über 2 Monaten ableiten, dass eine Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht alle 12 oder 8 Stunden für Kinder im Alter von 1–2 Monaten ausreichend ist. Kinder dieses Alters sollten während der Verabreichung sorgfältig überwacht werden.

Für Kinder mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg gilt die empfohlene Dosierung für Erwachsene (siehe Tabelle). Bei Jugendlichen über 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg sollen die Dosierungsempfehlungen für jüngere Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg angewendet werden. Die Dosierung bei Kindern darf die Maximaldosis für Erwachsene (2,0 g alle 8 Stunden) nicht übersteigen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr (ca. 12 Jahre)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisanpassung erfolgen, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen. Die erste Dosis für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die gleiche wie für Patienten mit normaler Nierenfunktion, also 2,0 g Cefepim.

Tabelle 1

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr (ca. 12 Jahre)

Einzeldosis Cefepim und Dosierungsintervall	
Schwere Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> – Sepsis – Lungenentzündung – komplizierte Infektionen der Nieren und der Harnwege – Infektionen der Gallenblase und Gallenwege 	Sehr schwere Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> – Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
2,0 g i. v. alle 12 Stunden	2,0 g i. v. alle 8 Stunden

Tabelle 2

Kinder von 1 Monat bis zu 40 kg Körpergewicht (ca. 12 Jahre)

Einzeldosis Cefepim (mg/kg Körpergewicht)/Dosierungsintervall/Dauer der Behandlung		
	Schwere Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> – Lungenentzündung – komplizierte Infektionen der Nieren und der Harnwege 	Sehr schwere Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> – Sepsis – bakterielle Hirnhautentzündung (Meningitis) – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
Kinder von 2 Monaten bis zu 40 kg Körpergewicht	50 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden Schwere Infektionen: 50 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	50 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 7–10 Tage
Kleinkinder ab 1 bis 2 Monaten	30 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden Schwere Infektionen: 30 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	30 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 7–10 Tage

Cefepim Rotexmedica 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung



In der Tabelle 3 ist die daran anschließende Dosierung (Erhaltungsdosierung) angegeben.

Dialyse-Patienten

Bei Hämodialyse sind ca. 68 % der im Körper befindlichen Cefepim-Gesamtmenge nach Dialyse über 3 Stunden ausgeschieden.

Einige pharmakokinetische Modelle weisen darauf hin, dass bei Hämodialyse-Patienten eine Dosisreduktion notwendig ist. Die folgenden Dosierungen werden empfohlen:

- 1,0 g Cefepim am ersten Behandlungstag, an den folgenden Tagen jeweils 0,5 g Cefepim/Tag bei allen Infektionen außer febriler Neutropenie. In diesem Fall beträgt die Dosierung 1,0 g/Tag.

Cefepim sollte möglichst jeden Tag zur gleichen Zeit gegeben werden und muss an den Dialysetagen nach Beendigung der Dialyse verabreicht werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die eine kontinuierliche Peritonealdialyse erhalten, wird folgende Dosierung empfohlen:

- 1,0 g Cefepim alle 48 Stunden bei schweren Infektionen (Sepsis, Pneumonie, komplizierte Infektionen der Harnwege, Infektionen der Gallenwege);
- 2,0 g Cefepim alle 48 Stunden bei sehr schweren Infektionen (Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis, empirische Behandlung von febriler Neutropenie).

Kinder ab 1 Monat bis zu 40 kg Körpergewicht (ca. 12 Jahre)

Eine Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 2 Monaten bis 12 Jahren oder eine Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 1–2 Monaten, entsprechen einer Dosis von 2,0 g bei Erwachsenen. Deshalb wird bei Kindern die gleiche Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Reduzierung der Dosis empfohlen wie bei Erwachsenen, entsprechend den Tabellen 4 und 5.

Leberfunktionsstörungen:

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Wahl der Dosierung mit Sorgfalt und entsprechend der Nierenfunktion erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass sie eine Nierenerkrankung entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Siehe Abschnitt 6.6 für die Vorbereitung der gebrauchsfertigen Lösung.

Diese Lösungen können unmittelbar als langsame i. v. Injektion (3–5 Minuten) über eine Spritze oder einen Infusionsschlauch verabreicht werden.

Es ist auch möglich die Lösung mit einer der in Abschnitt 6.6. genannten Infusionslösungen zu mischen und als Kurzinfusion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten zu verabreichen.

Tabelle 3

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Erhaltungsdosis: Einzeldosis Cefepim und Dosierungsintervall	
	Schwere Infektionen:	Sehr schwere Infektionen:
	– Sepsis – Lungenentzündung – komplizierte Infektionen der Nieren und der Harnwege – Infektionen der Gallenblase und Gallenwege	– Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	2,0 g alle 12 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	2,0 g alle 8 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)
30–50	2,0 g alle 24 Stunden	2,0 g alle 12 Stunden
11–29	1,0 g alle 24 Stunden	2,0 g alle 24 Stunden
≤ 10	0,5 g alle 24 Stunden	1,0 g alle 24 Stunden

Tabelle 4

Kinder ab 2 Monaten bis zu 40 kg Körpergewicht (ca. 12 Jahre)

Einzeldosis Cefepim (mg/kg Körpergewicht)/Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Schwere Infektionen:	Sehr schwere Infektionen:
	– Lungenentzündung – komplizierte Infektionen der Nieren und der Harnwege	– Sepsis – bakterielle Hirnhautentzündung (Meningitis) – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	50 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)	50 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)
30–50	50 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	50 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
11–29	25 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	50 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
≤ 10	12,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	25 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden

Tabelle 5

Säuglinge im Alter von 1–2 Monaten:

Einzeldosis Cefepim (mg/kg Körpergewicht)/Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Schwere Infektionen:	Sehr schwere Infektionen:
	– Lungenentzündung – komplizierte Infektionen der Nieren und der Harnwege	– Sepsis – bakterielle Hirnhautentzündung (Meningitis) – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	30 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)	30 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)
30–50	30 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	30 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
11–29	15 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	30 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
≤ 10	7,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	15 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden

Cefepim darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen als den unter Abschnitt 6.6 a) und b) angegebenen gemischt werden.

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Cefepim mit Antibiotika ist möglich, aber diese dürfen nicht zusammen mit Cefepim oder über denselben intravenösen Zugang (siehe Abschnitt 6.2) verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cefepim, andere Cephalosporin-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Frühere Soforttyp- und/oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ein Penicillin oder ein anderes Betalactam-Antibiotikum.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, etwa bei verringerter Urinausscheidung wegen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) oder anderen Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, muss die Dosierung von Cefepim angepasst werden, um die lang-

samere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen.

Da bei normaler Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, hohe und länger anhaltende antibiotische Serumspiegel auftreten können, muss die Erhaltungsdosis bei solchen Patienten reduziert werden. Die weitere Dosierung muss in Abhängigkeit von der Einschränkung der Nierenfunktion, 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 mit Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfälle (auch mit nicht konvulsivem Status epilepticus) und/oder Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle betrafen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die höhere Dosen Cefepim als die empfohlenen erhielten. Im Allgemeinen gingen die neurotoxischen Symptome nach dem Absetzen von Cefepim und/oder der Hämodialyse zurück, jedoch gab es einige Fälle mit tödlichem Ausgang.

Im Zusammenhang mit dem Einsatz von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Cefepim, ist von *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD) berichtet worden, welche hinsichtlich des Schweregrads von leichter Diarrhoe bis zur tödlich verlaufenden Colitis reichen kann. An CDAD ist bei allen Patienten zu denken, die sich mit Diarrhoe nach der Anwendung von Antibiotika vorstellen. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da vom Auftreten von CDAD 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 speziell gegen *C. difficile* gerichtet ist, zu erwägen.

Bei Patienten mit Allergien, vor allem gegen Arzneimittel, in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Cefepim muss bei Auftreten jeglicher Art von Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt werden und geeignete therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

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

Cefepim darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Cefepim darf während der Stillzeit nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Kombination von Cefepim mit Arzneimitteln, die nierenschädigend wirken können, wie Aminoglykosiden und stark wirksamen Diuretika muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

Ältere Patienten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefepim bei älteren Patienten, die die empfohlene Erwachsenenendosierung erhielten, war mit jenen von jüngeren Patienten vergleichbar, außer die Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Von mehr als

6400 in klinischen Studien mit Cefepim behandelten Patienten waren 35 % älter als 65 Jahre und 16 % älter als 75 Jahre. Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden eine mäßig verlängerte Eliminations-Halbwertszeit und niedrigere renale Clearance-Werte beobachtet. Eine Dosisanpassung wird empfohlen, wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 4.2). Cefepim wird im Wesentlichen über die Niere ausgeschieden und das Risiko auf toxische Reaktionen 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. 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 (auch mit nicht konvulsivem Status epilepticus) und/oder Nierenversagen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Einflüsse auf Laborwerte (klinisch-chemische Parameter):

Unter der Behandlung mit Cefepim kann der Coombs-Test falsch positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht-enzymatische Methoden zur Bestimmung der Glucosekonzentration (eine Zuckerart) im Urin können ein falsch positives Resultat ergeben. Deshalb sollten enzymatische Bestimmungsmethoden verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Cefepim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Cefepim ist plazentagängig. Aufgrund der fehlenden klinischen Erfahrung sollte Cefepim, vor allem in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft, nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verwendet werden.

Stillzeit

Da Cefepim in die Muttermilch übergeht, sollte Cefepim in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, wobei die möglichen Nachteile für den Säugling (Einfluss auf Darmflora mit möglicher Sprosspilzbesiedelung und Sensibilisierung gegen Cephalosporin-Antibiotika) berücksichtigt werden müssen.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Cefepim auf die Fertilität beim Menschen. Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

tionenstudien bei Tieren haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

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. Da unter der Behandlung mit Cefepim u.a. Bewusstseinsstörungen und Schwindel auftreten können (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit klassifiziert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 4

Das Sicherheitsprofil von Cefepim für Säuglinge und Kinder ist ähnlich dem von Erwachsenen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Cefepim in klinischen Studien war Hautrötung.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Dosen von Cefepim verabreicht werden, die der Nierenfunktion nicht angepasst sind, kann eine unbeabsichtigte Überdosierung die Folge sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In Fällen schwerer Überdosierung, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann Cefepim mit Hilfe der Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden. Die Peritonealdialyse ist ungeeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifikation

Cefepim ein parenterales Betalactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine: J01DE01

Cefepim Rotexmedica 1 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung



Tabelle 6

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	orale Candidiasis, Vaginitis
	Selten	Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	positiver Coombs-Test
	Häufig	Verlängerung der Prothrombin-Zeit und der partiellen Thromboplastin-Zeit, Anämie, Eosinophilie
	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
	Nicht bekannt	aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische Reaktionen
	Nicht bekannt	anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	falsch positiver Urin-Glucose-Test
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Selten	Konvulsionen, Parästhesien, Geschmacksveränderungen, Schwindel
	Nicht bekannt	Koma, Stupor, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörung, Myoklonus
Gefäßerkrankungen	Häufig	Gefäßwandentzündung an der Infusionsstelle
	Selten	Gefäßerweiterung
	Nicht bekannt	Blutung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	pseudomembranöse Colitis, Colitis, Übelkeit, Erbrechen
	Selten	Bauchschmerzen, Verstopfung
	Nicht bekannt	Magen-Darm-Störungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Bilirubin im Blut erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	Erythem, Urtikaria, Pruritus
	Selten	Ödeme
	Nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs im Blut, Erhöhung des Serum-Kreatinins
	Nicht bekannt	Nierenversagen, toxische Nephropathie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Juckreiz im Genitalbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Einstichstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Fieber, Entzündungen an der Infusionsstelle
	Selten	Shivering
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der alkalischen Phosphatase

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.

Resistenz

Eine Resistenz gegenüber Cefepim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalactamasen. Cefepim kann durch bestimmte Betalactamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalactamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamasen, ESBLs), die z.B. bei

Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefepim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefepim verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefepim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.

- Durch Effluxpumpen kann Cefepim aktiv aus der Zelle transportiert werden. Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefepim besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Empfindlichkeitstestung – Grenzwerte

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

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Länge der Zeit ab, während der die

Tabelle 7

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)**Grenzwerte:**

Erreger	empfindlich	resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ²	– ²	– ²
<i>Streptococcus</i> spp. ³ (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l ³	> 0,25 mg/l ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 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
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

¹ Die Grenzwerte beziehen sich auf die Hochdosis-Therapie (2 g × 3).

² Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin abgeleitet.

³ Die Betalactam-Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Penicillin abgeleitet.

⁴ Isolate mit MHK-Werten über dem Empfindlichkeitsgrenzwert sind sehr selten oder wurden noch nicht gemeldet. Bei derartigen Isolaten müssen die Identifizierung und die antimikrobiellen Empfindlichkeitstests wiederholt werden und das Isolat bei einer Bestätigung der Ergebnisse an ein Referenzlabor geschickt werden. Bis es Beweise für klinisches Ansprechen für bestätigte Isolate mit MHK-Werten über dem aktuellen Resistenz-Grenzwert gibt, sollten sie als resistent berichtet werden.

⁵ Die Grenzwerte gelten für eine tägliche intravenöse Dosis von 2 × 2 g und eine hohe Dosis von mindestens 3 × 2 g

Konzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefepim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefepim anzustreben.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistente Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Gram-negative Aerobier
<i>Acinetobacter baumannii</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> ^o
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Gram-negative Aerobier
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> ^o
<i>Klebsiella oxytoca</i> ^o
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{o,1}
Von Natur aus resistente Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Gram-negative Aerobier
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ⁺
Anaerobier
<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.

^o Bei Veröffentlichung dieser Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapie-

empfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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

[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei > 10 %.

[%] Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-produzierende Stämme sind immer resistent.

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

¹ In Isolaten von speziellen Patientengruppen, z. B. bei Patienten mit zystischer Fibrose liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Nach intramuskulärer Verabreichung wird Cefepim rasch und vollständig resorbiert.

Verteilung

Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittlichen Konzentrationen von Cefepim im Blutplasma von männlichen Erwachsenen, die eine Einzeldosis von 2,0 g Cefepim als intravenöse Infusion über 30 Minuten erhielten.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 6

Metabolisierung

Cefepim wird zu N-Methylpyrrolidin metabolisiert, welches schnell in N-Methylpyrrolidin-N-oxid umgewandelt wird. 85 % der verabreichten Dosis werden unverändert im Urin wiedergefunden. Im Urin werden hohe Konzentrationen von unverändertem Cefepim gefunden. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis werden im Urin als N-Methylpyrrolidin, 6,8 % als N-Oxid und 2,5 % als Epimer von Cefepim wiedergefunden.

Elimination

Die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit von Cefepim beträgt 2 Stunden und ändert sich nicht über einen Dosisbereich von 250 mg bis 2,0 g. Es gibt keine Anzeichen einer Akkumulation bei Probanden, die eine Dosis von 2,0 g i. v. alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 9 Tagen erhielten. Die durchschnittliche Gesamtausscheidungsrate beträgt 120 ml/min, die mittlere renale Clearance von Cefepim beträgt 110 ml/min. Cefepim wird fast ausschließlich über renale Wege ausgeschieden, in erster Linie durch glomeruläre Filtration.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen kommt es zu einer signifikanten Verlängerung der Eliminations-Halbwertszeit. Eine lineare Beziehung besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen der individuellen Gesamtausscheidungsrate und der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2). Die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit beträgt bei Dialyse-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung 13 Stunden bei Hämodialyse und 19 Stunden bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 1,0 g nicht verändert. Eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

Cefepim Rotexmedica 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung



Tabelle 8

Cefepim-Dosierung	Mittlere Cefepim-Konzentration im Plasma (µg/ml) bei gesunden Erwachsenen					
	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
2,0 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

Ältere Patienten

Ältere freiwillige Testpersonen ≥ 65 Jahre, die eine Einzeldosis von 1,0 g i.v. erhielten, wiesen eine höhere Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve und niedrigere renale Clearance-Werte auf als jüngere Personen. Bei älteren Patienten wird eine Dosisanpassung empfohlen, wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Kinder

Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachgabe wurde bei Patienten im Alter von 2,1 Monaten bis 11,2 Jahren untersucht, wobei 50 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion verabreicht wurden. Bei Mehrfachgabe wurde diese Dosis alle 8 oder 12 Stunden über mindestens 48 Stunden verabreicht. Nach i.v. Einzeldosis betrug die Gesamtausscheidungsrate 3,3 ml/min/kg und das durchschnittliche Verteilungsvolumen betrug 0,3 l/kg. Der Mittelwert lag bei 1,7 Stunden. 60,4 % der verabreichten Dosis wurde unverändert im Urin wiedergefunden, die renale Clearance mit etwa 2,0 ml/min/kg stellt den primären Eliminationsweg dar. Die mittlere Plasmakonzentration von Cefepim war nach der ersten Dosis ähnlich der im Steady State mit einer nur geringfügigen Akkumulation nach Mehrfachgabe. Die anderen pharmakokinetischen Parameter bei Säuglingen und Kindern unterschieden sich nach der ersten Dosis und im Steady State nicht, unabhängig vom Dosierungsintervall (alle 12 oder 8 Stunden). Des Weiteren konnten keine Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen den verschiedenen Altersstufen oder zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden.

Die Tabelle 9 enthält die Cefepim-Konzentrationen im Liquor relativ zu den Plasmakonzentrationen.

Die Patienten waren in einem Alter von 3,1 Monaten bis 12,0 Jahren, das Durchschnittsalter (Standardabweichung SD) betrug 2,6 (3,0) Jahre. Patienten mit Verdacht auf Infektion des ZNS wurden mit Dosen

von 50 mg Cefepim/kg Körpergewicht als i.v. Infusion über 5–20 Minuten mit einem Dosierungsintervall von 8 Stunden behandelt. Die einzelnen Plasma- und CSF-Proben wurden von ausgewählten Patienten an Tag 2 oder 3 der Cefepim-Behandlung zu den angegebenen Zeiten nach Beendigung der Infusion entnommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es besteht eine physikalisch-chemische Inkompatibilität mit Metronidazol, Vancomycin, Gentamycin, Tobramycin, Netilmicin und Aminophyllin. Falls eine gleichzeitige intravenöse Gabe angezeigt ist, dürfen diese Wirkstoffe nicht gemischt mit Cefepim oder über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel in Originalverpackung:
3 Jahre.

Gebrauchsfertige Injektionslösung, rekonstituiert mit Wasser für Injektionszwecke:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei Raumtemperatur (15–25 °C) für

18 Stunden und bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2–8 °C) für 2 Tage nachgewiesen.

Mit anderen Lösungsmitteln (0,9 % Natriumchlorid-Lösung, 0,9 % Natriumchlorid-Lösung mit 5 % Glucose, 5 % oder 10 % Glucose-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung mit 5 % Glucose, 1/6 M Natriumlactat-Lösung) rekonstituierte Infusionslösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei Raumtemperatur (15–25 °C) für 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml-Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ II) mit Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminiumverschluss mit Kunststoff-Schnappdeckel.

Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Verabreichung der gebrauchsfertigen Lösung:

Cefepim Rotexmedica Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung kann aufgelöst werden in:

- Wasser für Injektionszwecke oder in einer der unter b) aufgeführten Lösungen für die intravenöse Anwendung
- 0,9 % Natriumchlorid-Lösung
0,9 % Natriumchlorid-Lösung mit 5 % Glucose
5 % oder 10 % Glucose-Lösung
Ringer-Laktat-Lösung
Ringer-Laktat-Lösung mit 5 % Glucose
1/6 M Natriumlactat-Lösung.

Das Volumen des Lösungsmittels, das zu jeder Durchstechflasche hinzugefügt wird, und die dabei entstehende Cefepim-Konzentration können der Tabelle 10 entnommen werden.

Hinweis:

Die gebrauchsfertigen Lösungen, die ordnungsgemäß hergestellt wurden, können

Tabelle 9

Durchschnittliche Konzentration in Plasma (PL) und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sowie CSF/PL Ratios von Cefepim bei Säuglingen und Kindern:

Zeit (Std.)	Zahl der Patienten	Plasmakonzentration (µg/ml)	CSF-Konzentration (µg/ml)	Ratio CSF/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

Tabelle 10

Menge an Cefepim pro Durchstechflasche	Volumen des zugegebenen Lösungsmittels (ml)	Endgültiges Endvolumen ca. (ml)	Cefepim-Konzentration ca. (mg/ml)
1,0 g i.v.	10,0	11,4	90
2,0 g i.v.	10,0	12,8	160

eine gelbe bis gelbbraune Farbe haben. Dies ist kein Indiz dafür, dass die Wirksamkeit von Cefepim Rotexmedica verringert sein könnte.

Der Inhalt einer Durchstechflasche ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche verbleibende Restlösung muss verworfen werden.

Die Durchstechflasche ist vor Gebrauch genau zu prüfen. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung frei von Partikeln ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Panmedica
69-71 Avenue Pierre Grenier
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Mitvertrieb:

Rotexmedica GmbH
Arzneimittelwerk
Bunsenstr. 4
22946 Trittau

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87870.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

25. Juni 2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt