

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefepim Fresenius Kabi 1 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Cefepim Fresenius Kabi 2 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefepim Fresenius Kabi 1 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
Elke injectieflacon bevat 1 g cefepim (in de vorm van 1189,2 mg cefepim-dihydrochloridemonohydraat).

Cefepim Fresenius Kabi 2 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
Elke injectieflacon bevat 2 g cefepim (in de vorm van 2378,5 mg cefepim-dihydrochloridemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Injectieflacons met een wit tot lichtgeel poeder.
De pH van de gereconstitueerde oplossing is 4,0-6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefepim is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige infecties.

Bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Nosocomiale pneumonie
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Peritonitis als gevolg van dialyse bij patiënten die CAPD ondergaan

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die samenhangt met, of waarvan wordt vermoed dat die samenhangt met, een van de hierboven genoemde infecties.

Cefepim kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts waarvan men vermoedt dat die het gevolg is van een bacteriële infectie.

Bij kinderen van 2 maanden tot 12 jaar en met een lichaamsgewicht van ≤ 40 kg:

- Nosocomiale pneumonie
- Gecompliceerde urineweginfecties

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die samenhangt met of waarvan wordt vermoed dat die samenhangt met een van de hierboven genoemde infecties.

Cefepim kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts waarvan men vermoedt dat deze het gevolg is van een bacteriële infectie.

Cefepim kan gelijktijdig met andere antibacteriële middelen worden toegediend wanneer het mogelijke bereik van oorzakelijke bacteriën niet binnen het spectrum van de werking ervan valt.

De officiële richtlijnen voor het verantwoord gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Cefepim Fresenius Kabi moet na reconstitutie (zie rubriek 6.6) intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.2 ‘Wijze van toediening’).

De dosering hangt af van ernst, gevoeligheid, plaats en type van de infectie, evenals van de leeftijd en de nierfunctie van de patiënt.

Volwassenen en adolescenten (> 12 jaar) met een gewicht > 40 kg

Aanbevolen doseringsschema voor volwassenen en adolescenten (> 12 jaar) met een gewicht > 40 kg en een normale nierfunctie

Ernst van de infectie	Dosering en toedieningsweg	Periode tussen twee toedieningen
Ernstige infecties, met inbegrip van: - nosocomiale pneumonie - gecompliceerde urineweginfecties - gecompliceerde intra-abdominale infecties - peritonitis als gevolg van dialyse bij patiënten die CAPD ondergaan	2 g i.v.	12 uur
	Zie rubriek ‘Volwassen met een nierfunctiestoornis’	
Zeer ernstige of mogelijk fatale infecties, met inbegrip van: - episoden met koorts veroorzaakt door bacteriële infecties bij neutropenische patiënten	2 g i.v.	8 uur

De behandeling duurt doorgaans 7 tot 10 dagen, hoewel bij ernstigere infecties een langere behandeling nodig kan zijn. Voor een empirische behandeling van febriële neutropenie duurt de behandeling doorgaans 7 dagen of totdat neutropenie verdwenen is.

Zuigelingen en kinderen (van 2 maanden tot 12 jaar en/of met een gewicht < 40 kg en een normale nierfunctie)

Normale aanbevolen dosering:

Zuigelingen jonger dan 2 maanden:

Er zijn onvoldoende klinische gegevens die het gebruik van cefepim staven bij zuigelingen jonger dan 2 maanden.

Zuigelingen en kinderen ouder dan 2 maanden tot 12 jaar en met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg:

Nosocomiale pneumonie, gecompliceerde urineweginfecties:

50 mg/kg elke 12 uur gedurende 10 dagen.

Bij ernstigere infecties kan de dosis elke 8 uur worden toegediend.

Empirische behandeling van febriële neutropenie:

50 mg/kg elke 8 uur gedurende 7-10 dagen.

Kinderen met een gewicht van > 40 kg:

De aanbevolen dosering voor volwassenen moet worden gevolgd.

Voor patiënten ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht van < 40 kg moet de aanbevolen dosering voor jongere patiënten met een lichaamsgewicht van < 40 kg worden gevolgd. De dosering voor gebruik bij kinderen mag niet meer zijn dan de maximaal aanbevolen dosis voor volwassenen (2 g elke 8 uur).

Volwassenen met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosis cefepim worden aangepast ter compensatie van de eliminatie via de nieren die langzamer verloopt. De aanvankelijke dosis van cefepim die wordt aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis moet dezelfde zijn als de dosis die wordt gebruikt bij patiënten met een normale nierfunctie. De onderhoudsdoses van cefepim die aanbevolen worden voor volwassenen en adolescenten (> 12 jaar) met een nierfunctiestoornis worden in onderstaande tabel vermeld.

Als alleen het creatininegehalte beschikbaar is, kan de onderstaande formule (Cockcroft-Gault-formule) worden gebruikt om de creatinineklaring te schatten. Het serumcreatinine moet overeenstemmen met de steady-state van de nierfunctie:

$$\text{Mannen: creatinineklaring (ml/min.)} = \frac{\text{lichaamsgewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd})}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

Vrouwen: 0,85 x waarde berekend met de formule voor mannen

Schema voor onderhoudsdosis van volwassenen en adolescenten (> 12 jaar) met een nierfunctiestoornis

Creatinineklaring (ml/min.)	Aanbevolen onderhoudsdosering op basis van ernst van de infectie (+ tussenperiode voor toediening)	
	Zeer ernstige of mogelijk fatale infecties, met inbegrip van - episoden met koorts veroorzaakt door bacteriële infecties bij neutropenische patiënten	Ernstige infecties, met inbegrip van - nosocomiale pneumonie - gecompliceerde urineweginfecties - gecompliceerde intra-abdominale infecties
> 50	(Gebruikelijke dosis, geen aanpassing vereist)	
	2 g elke 8 uur	2 g elke 12 uur
30-50	2 g elke 12 uur	2 g elke 24 uur
11-29	2 g elke 24 uur	1 g elke 24 uur
≤ 10	1 g elke 24 uur	500 mg elke 24 uur
Hemodialyse*	500 mg elke 24 uur	500 mg elke 24 uur
* Uit het farmacokinetisch model blijkt dat de dosering bij deze patiënten moet worden verlaagd. Bij patiënten die tegelijkertijd cefepim krijgen en hemodialyse ondergaan, dient de volgende dosering te worden toegediend: één oplaaddosis van 1 gram op de eerste dag van de behandeling met cefepim en daarna 500 mg per dag. Op de dagen waarop zij dialyse ondergaan, moet cefepim na de dialyse worden toegediend. Indien mogelijk moet cefepim alle dagen op hetzelfde tijdstip worden toegediend.		

Dialysepatiënten

Raadpleeg voor dialysepatiënten de onderstaande tabel.

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan wordt ongeveer 68% van de totale hoeveelheid cefepim die bij aanvang van de dialyse in het lichaam aanwezig is tijdens een dialyseperiode van 3 uur uitgescheiden.

Bij patiënten die continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan, kan cefepim bij dezelfde doses worden toegediend die aanbevolen worden voor patiënten met een normale nierfunctie met een tussenperiode van 48 uur.

Zuigelingen en kinderen tot 12 jaar met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg en een veranderde nierfunctie

Omdat cefepim bij kinderen voornamelijk via de urine wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.2), moet worden overwogen om de dosis cefepim aan te passen bij patiënten die jonger zijn dan 12 jaar en die een veranderde nierfunctie hebben.

Voor deze groep patiënten zijn geen klinische gegevens beschikbaar, maar omdat de farmacokinetiek van cefepim vergelijkbaar is voor pediatrische en volwassen patiënten (zie rubriek 5.2) worden voor pediatrische patiënten doseringsaanpassingen aanbevolen die vergelijkbaar zijn met die voor volwassenen.

Een dosis van 50 mg/kg voor patiënten tussen 2 maanden en 12 jaar en een dosis van 30 mg/kg voor zuigelingen van 1 tot 2 maanden zijn vergelijkbaar met een dosis van 2 g voor volwassenen. Dezelfde langere tussenperiodes tussen doses en/of dezelfde dosisverlaging die in bovenstaande tabel worden aanbevolen, zijn van toepassing.

Als alleen het creatininegehalte beschikbaar is, kan de creatinineklaring met een van de volgende methodes worden geschat:

$$\text{Creatinineklaring (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{lengte (cm)}}{\text{Serumcreatinine (mg/dl)}}$$

of

$$\text{Creatinineklaring (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{lengte (cm)} - 3,6}{\text{Serumcreatinine (mg/dl)}}$$

Veranderde leverfunctie

Voor patiënten met een veranderde leverfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Gebruik bij ouderen

Omdat ouderen een verhoogd risico lopen op een verminderde nierfunctie moet de dosering zorgvuldig worden bepaald en moet de nierfunctie van de patiënt worden opgevolgd (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als de nierfunctie verminderd is, wordt aanbevolen de dosering aan te passen (zie rubriek 4.2 ‘Volwassenen met een nierfunctiestoornis’ en rubriek 5.2).

Wijze van toediening:

Toedieningsweg:

Na de aangewezen reconstitutie kan Cefepim Fresenius Kabi worden toegediend

- met een **directe intraveneuze injectie** over een periode van 3 tot 5 minuten, of het kan worden ingespoten in het slangetje van een toedieningsset terwijl de patiënt een compatibele i.v. vloeistof toegediend krijgt
- met een **intraveneus infuus** over een periode van 30 minuten.

Voor instructies over reconstitutie/verduunning van het product voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Cefepime is gecontraïndiceerd voor patiënten die eerdere overgevoelighedsreacties vertoonden voor cefepim, voor een van de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1. of voor andere cefalosporines of andere bèta-lactam-antibiotica (bijv. penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

Net zoals met alle antibacteriële bèta-lactammiddelen zijn ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties gemeld.

Voordat een behandeling met cefepim wordt ingesteld, moet zorgvuldig worden bekeken om te kunnen bepalen of de patiënt eerder overgevoelighedsreacties vertoonde op cefepim, bèta-lactamen of andere geneesmiddelen.

Cefepim moet met de nodige omzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of allergische diathese. Tijdens de eerste toediening moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord.

Als een allergische reactie optreedt, moet de behandeling meteen worden stopgezet.

Bij ernstige overgevoelighedsreacties kan behandeling met adrenaline nodig zijn en andere ondersteunende therapie.

Antibacteriële activiteit van cefepim

Door het relatief beperkte spectrum van antibacteriële werking van cefepim is het niet geschikt voor de behandeling van sommige soorten infecties, tenzij het pathogeen al is vastgelegd en bekend is dat het gevoelig is of dat er een zeer groot vermoeden is dat het (de) meest waarschijnlijke pathoge(e)n(en) geschikt zou(den) zijn voor behandeling met cefepim (zie rubriek 5.1).

Superinfecties:

Net zoals met andere antibacteriële middelen kan langdurig gebruik van cefepim leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen. Indien een superinfectie optreedt tijdens de behandeling, dienen passende maatregelen genomen te worden.

Clostridium difficile geassocieerde diarree

Diarree door *Clostridium difficile* (CDAD) is gerapporteerd bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder cefepim, en kan in ernst variëren van beperkte diarree tot fatale colitis. Er moet rekening worden gehouden met CDAD bij alle patiënten die diarree hebben na antibioticumgebruik. Een nauwgezette registratie van de medische geschiedenis is noodzakelijk aangezien CDAD volgens rapportering twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen voorkomt. Bij een vermoeden of bevestiging van CDAD moet het huidige antibioticumgebruik dat niet gericht is tegen *C. difficile* mogelijk worden stopgezet.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, zoals een vermindering van de urine-aanmaak door nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) of andere aandoeningen die de nierfunctie nadelig kunnen beïnvloeden, moet de dosering van cefepim worden aangepast om de tragere nieruitscheiding te compenseren. Omdat hoge en langdurige antibioticumconcentraties in serum kunnen optreden in het geval van de gebruikelijke dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie of andere aandoeningen die de nierfunctie nadelig kunnen beïnvloeden, moet de onderhoudsdosering worden verminderd indien cefepim bij deze patiënten wordt toegediend. De

verdere dosering moet worden bepaald overeenkomstig de mate van nierfunctiestoornis, de ernst van infectie en de vermoedelijke ziekteverwekkende organismen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Tijdens observatie na het op de markt brengen zijn de volgende ernstige bijwerkingen gerapporteerd: omkeerbare encefalopathie (bewustzijnsstoornis, met inbegrip van verwarring, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus, aanvallen (met inbegrip van non-convulsieve status epilepticus) en/of nierfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen deden zich voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de aanbevolen cefepimdoseringen werden overschreden.

Doorgaans verdwenen de symptomen van neurotoxiciteit na stopzetting van cefepim en/of hemodialyse. Enkele gevallen kenden evenwel een fatale afloop.

Ouderen

Van de meer dan 6400 volwassenen die in klinische studies met cefepim zijn behandeld, was 35% 65 jaar of ouder terwijl 16% 75 jaar of ouder was. Bij geriatrische patiënten in klinische studies die de gebruikelijke aanbevolen dosis voor volwassenen kregen, waren de klinische efficiëntie en veiligheid vergelijkbaar met de klinische efficiëntie en veiligheid bij niet-geriatrische volwassen patiënten, met uitzondering van patiënten met nierinsufficiëntie. In vergelijking met jongere personen was er sprake van een beperkte verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd en lagere nierklaringswaarden. Het is aanbevolen de dosering aan te passen bij een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Cefepime wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren en het risico van toxische reacties op dit geneesmiddel kan groter zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aangezien oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, moet de dosering behoedzaam worden gekozen en moet de nierfunctie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 5.2). Ernstige bijwerkingen, waaronder omkeerbare encefalopathie (bewustzijnsstoornis, met inbegrip van verwarring, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus, aanvallen (met inbegrip van non-convulsieve status epilepticus) en/of nierfalen zijn opgetreden bij geriatrische patiënten met nierinsufficiëntie die de gebruikelijke dosis van cefepim kregen (zie rubriek 4.8).

Interacties met diagnostische tests:

Een positieve coombstest, zonder tekenen van hemolyse, is gemeld bij patiënten die tweemaal daags met cefepim werden behandeld.

Cefalosporine-antibiotica kunnen vals-positieve reacties voor glucose in de urine veroorzaken met koper-reductie testen (Benedict's of Fehlingsoplossing of met Clinitest tabletten), maar niet met enzymatische testen (glucose oxidase) voor glucosurie. Derhalve wordt aanbevolen om glucose testen gebaseerd op enzymatische glucose oxidase-reacties te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De nierfunctie moet worden gecontroleerd als cefepim wordt gebruikt in combinatie met mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen, zoals aminoglycosiden en krachtige diuretica.

Cefalosporinen kunnen de werking van coumarineanticoagulantia versterken.

Een gelijktijdige behandeling met bacteriostatische antibiotica kan een invloed hebben op de werking van bèta-lactamantibiotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen effecten op vruchtbaarheid gezien bij ratten. Er zijn geen gegevens over de humane vruchtbaarheid tijdens het gebruik van cefepim.

Zwangerschap:

Uit voortplantingsstudies bij muizen, ratten en konijnen blijken geen tekenen van schade aan de foetus. Er zijn echter geen toereikende, goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Aangezien studies inzake de voortplanting bij dieren de menselijke reactie niet altijd voorspellen, moet dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien absoluut noodzakelijk.

Borstvoeding:

Cefepim wordt in zeer lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden indien cefepime wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft. In dit geval moet de zuigeling nauwgezet worden gecontroleerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zijn niet onderzocht met betrekking tot dit geneesmiddel. Mogelijke bijwerkingen zoals gewijzigde staat van bewustzijn, duizeligheid, verwarde toestand of hallucinaties kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter beïnvloeden (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën, volgens systeemorgaanklasse, MedDRAterminologie en MedDRA-frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $\leq 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

Bijwerkingen van geneesmiddelen gerapporteerd tijdens klinische ervaring of ervaring na het op de markt brengen

Frequenties van bijwerkingen					
Systeem/ orgaanklasse	Zeer Vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Orale candidiasis, vaginale infectie	Candidiasis	
Bloed- en lymfestelsel-	Positieve Coombstest	Verlengde protrombinetijd,	Trombocytopenie, leukopenie,		Aplastische anemie ^a ,

aandoeningen		gedeeltelijke tromboplastine-tijd verlengd anemie, eosinofilie	neutropenie		hemolytische anemie ^a , agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reactie, angio-oedeem	Anafylactische shock
Metabolisme en voedingsstoornissen					Vals-positieve urine-glucose
Psychiatrische aandoeningen					Verwardheid, hallucinatie
Zenuwstelsel-aandoeningen			Hoofdpijn	Convulsie, niet-convulsieve status epilepticus, paresthesie, dysgeusie, duizeligheid	Coma, stupor, encefalopathie, bewustzijnsveranderingen, myoclonus
Bloedvat-aandoeningen		Flebitis op de injectieplaats		Vasodilatatie	Hemorrhage ^a
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Dyspneu	
Maag-darmstelsel-aandoeningen		Diarree	Pseudomembraneuze colitis, colitis, misselijkheid, braken	Buikpijn, constipatie	Gastrointestinale aandoening
Lever- en gal-aandoeningen		Alanine Aminotransferase verhoogd, aspartaat aminotransferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag	Erytheem, urticaria, pruritis		Stevens Johnson syndroom ^a , toxische epidermale necrolyse ^a , Erythema

					multiforme ^a
Nier- en urineweg-aandoeningen			Bloed ureum verhoogd, bloedcreatinine verhoogd		Toxische nefropathie ^a , nierinsufficiëntie
Reproductie- teits systeem en borst-aandoeningen				Genitale pruritis	
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen		Reacties op de infusie plek. Injectiepijn, ontsteking van de plaats van injectie.	Pyrexie, ontsteking op de plaats van infusie	Rillingen	
Onderzoeken		Verhoogde alkalische fosfatase,			

^a Bijwerkingen die doorgaans kunnen worden toegeschreven aan andere bestanddelen in de klasse.

Pediatrie patiënten Het veiligheidsprofiel van cefepim bij zuigelingen en kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen. In klinische onderzoeken was de meest gemelde bijwerking die in verband wordt gebracht met cefepim: uitslag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval van ernstige overdosering, met name bij patiënten met verminderde nierfunctie, helpt hemodialyse om cefepim uit het lichaam te verwijderen; peritoneale dialyse is zonder waarde. Accidentele overdosering vond plaats na de toediening van grote doses aan patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Symptomen van overdosering zijn onder meer encefalopathie (bewustzijnsstoornis, met inbegrip van verwarring, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus en aanvallen (zie rubriek 4.8).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vierdegeneratiecefalosporinen, ATC-code: J01D E01

Cefepim-hydrochloride is een wit tot lichtgeel poeder; gereconstitueerde oplossingen van cefepim kunnen in kleur variëren van kleurloos tot geelbruin.

Werkingsmechanisme

Cefepim is een breed spectrum-antibioticum met een in vitro bactericide werking tegen een groot aantal grampositieve en gramnegatieve bacteriën. De bactericide werking van cefepim gebeurt door het remmen van de synthese van de bacteriële wand.

Cefepim bezit de eigenschap dat het snel in gramnegatieve bacteriële cellen kan penetreren. Het bezit een hoge affiniteit voor PBP (penicilline-bindende eiwitten), met name PBP3 van *Escherichia coli* en *Enterobacter cloacae*, maar ook PBP2. De matige affiniteit voor PBP1a en 1b draagt waarschijnlijk ook bij tot de algemene bactericide werking van cefepim.

Resistentiemechanisme(n)

Cefepim heeft een lage affiniteit voor chromosomaal gecodeerde bèta-lactamase en is in hoge mate resistent voor hydrolyse door de meeste bèta-lactamase.

Bacteriële resistentie voor cefepim kan te wijten zijn aan een of meerdere van de volgende mechanismen:

- verminderde affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor cefepim,
- productie van β -lactamase die cefepim op efficiënte wijze kunnen hydrolyseren (bv. diverse van de 'extended spectrum' en chromosomaal gemedieerde β -lactamase),
- ondoorlaatbaarheid van het uitwendige membraan, die de toegang tot de penicillinebindende eiwitten voor cefepim beperkt bij gramnegatieve organismen, effluxpompen voor werkzame bestanddelen.

Breekpunten

De EUCAST-breekpunten V 5.0 geldig vanaf 01-01-2015 zijn:

Organisme	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l,	> 4 mg/l,
<i>Pseudomonas spp</i>	$\leq 8^a$ mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--b	--b
<i>Streptococcus spp. (Groups A, B, C, G)</i>	--c	--c
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1^d$ mg/l	> 2 mg/l
Viridans group streptococci	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.25^d$ mg/l	> 0.25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Non species-related breakpoints</i>	≤ 4 mg/l	$> 8^e$ mg/l
a) Breekpunten hebben betrekking op behandeling met hoge doseringen b) De gevoeligheid van staphylococci voor cephalosporins is afgeleid uit de cefoxitin gevoeligheid behalve voor ceftazidime, cefixime en ceftibuten, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt voor staphylococcal infecties. Sommige methicilline-resistente <i>S. aureus</i> zijn gevoelig voor ceftaroline en ceftobiprole c) De gevoeligheid van <i>Streptococcus</i> groepen A, B, C and G voor cephalosporins is afgeleid uit de benzylpenicilline gevoeligheid. d) Geïsoleerde stoffen met MIC-waarden boven het gevoelige breekpunt zijn uiterst zeldzaam of nog niet gerapporteerd. De identificatie- en antimicrobiële vatbaarheidstesten op geïsoleerde stoffen moeten worden herhaald en bij bevestiging van het resultaat moet de geïsoleerde stof naar een referentielaboratorium worden verzonden. Tot er bewijs is van de klinische reactie		

- voor bevestigde geïsoleerde stoffen met MIC-waarden boven het huidige resistente breekpunt, moeten zij als resistent worden gerapporteerd.
- e) De breekpunten zijn van toepassing op een dagelijkse intraveneuze dosering van 2g x 2 en een hoge dosering van minstens 2 g x

De prevalentie van resistentie in individuele bacteriestammen kan geografisch en met de tijd variëren, het wordt daarom aanbevolen om lokale informatie in te winnen ten aanzien van gevoeligheid van de stammen voordat de behandeling wordt begonnen.

Vaak gevoelige soorten
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin susceptible)
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. penicillin-resistant strains)°
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</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 marcescens</i>
<i>Serratia liquefaciens</i> °
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen tijdens gebruik
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</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>
Van nature resistente soorten
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant)
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

<i>Clostridium difficile</i>
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Op het tijdstip van publicatie van deze tabel waren er geen actuele gegevens beschikbaar. Gevoeligheid wordt verondersteld in de primaire literatuur, standaardwerken en therapeutische aanbevelingen.

+ Resistentiecijfer bedraagt meer dan 50% in minstens één regio.

% Extended-spectrum bèta-lactamase (ESBL)-producerende stammen zijn altijd resistent.

3 Bij niet in het ziekenhuis verpleegde patiënten is het resistentiecijfer <10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cefepim is lineair in het interval van de doses van 250 mg – 2 g (i.v.). Ze wijzigen niet tijdens de behandeling.

Distributie: De gemiddelde plasmaconcentraties van cefepim die bij volwassen mannen zijn waargenomen na één i.v. infuus met 500 mg, 1 g en 2 g over een periode van 30 minuten.

Gemiddelde plasmaconcentraties van cefepim (µg/ml)

Dosis cefepim	0,5 uur	1,0 uur	2,0 uur	4,0 uur	8,0 uur	12,0 uur
1 g i.v.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g i.v.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1

In vergelijking met gebruikelijke kiemen wordt een voldoende therapeutische concentratie gedetecteerd in de volgende weefsels en biologische vloeistoffen: urine, gal, interstitiële vloeistof, peritoneale vloeistof, bronchiale mucosa, appendix en galblaas. Deze concentraties worden in onderstaande tabel weergegeven.

Gemiddelde concentraties van cefepim in weefsels (µg/g) en biologische vloeistoffen (µg/ml)

Weefsel of vloeistof	Dosis/toedieningsweg	Staal: gemiddelde tijd (uur)	Gemiddelde concentratie in weefsel (µg/g), biologische vloeistof (µg/ml)	Gemiddelde plasmaconcentratie (µg/ml)
Urine	500 mg i.v.	0 - 4 *	292	4,9**
	1 g i.v.	0 - 4 *	926	10,5**
	2 g i.v.	0 - 4 *	3.120	20,1**
Gal	2 g i.v.	9,4	17,8	9,2
Peritoneale vloeistof	2 g i.v.	4,4	18,3	24,8

Interstitiële vloeistof	2 g i.v.	1,5	81,4	72,5
Bronchiale mucosa	2 g i.v.	4,8	24,1	40,4
Appendix	2 g i.v.	5,7	5,2	17,8
Galblaas	2 g i.v.	8,9	11,9	8,5
Cerebrospinale vloeistof	50 mg/kg i.v.	4,0	4,2	16,7
Sputum	2 g i.v.	4,0	7,4	-
Prostaat	2 g i.v.	1,0	31,5	-

* Urinestaal afgenomen met een tussenperiode van 0-4 uur na toediening.

** Plasmastaal 4 uur na de injectie afgenomen.

Gemiddelde plasmaconcentraties (PL), concentraties in cerebrospinale vloeistof (CSV) en verhouding CSV/PL van cefepim*

Staal na tijd (in uur)	Aantal patiënten	Plasmaconcentratie (µg/ml)	Concentratie voor cerebrospinale vloeistof (µg/ml)	Verhouding CSV/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)

* patiënten van 3,1 maanden tot 12 jaar (gemiddelde 2,6 jaar)

Patiënten met een vermoedelijke infectie van het centrale zenuwstelsel zijn behandeld met 50 mg/kg cefepim met een i.v. infuus over een periode van 5 tot 20 minuten om de 8 uur. Bij bepaalde patiënten werden een plasmastaal en stalen van de cerebrospinale vloeistof afgenomen na ongeveer 1/2, 1, 2, 4 en 8 uur na beëindiging van het infuus op de tweede en derde dag van de behandeling.

De distributie van cefepim in weefsel wijzigt niet tijdens de tussenperiode van doses van 250 mg-2 g. Het gemiddelde distributievolume bij steady-state bedraagt 18 liter. Eiwitbinding van cefepim in serum bedraagt < 16,4% en gebeurt onafhankelijk van de cefepimconcentratie in serum.

Metabolisme: Cefepim wordt gemetaboliseerd tot afgeleid N-methylpyrrolidine dat snel tot N-oxide wordt omgezet. De terugwinning van ongewijzigd cefepim in urine bedraagt ongeveer 85% van de toegediende dosis; minder dan 1% wordt teruggewonnen in de vorm van afgeleid N-methylpyrrolidine, 6,8% in de vorm van N-oxide en 2,5% in de vorm van een epimeer van cefepim.

Eliminatie: De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van cefepim bedraagt ongeveer 2 uur en varieert niet met de toegediende dosis (250 mg tot 2 g). Bij gezonde personen die over een periode van 9 dagen elke 8 uur doses van maximaal 2 g intraveneus toegediend kregen, is geen accumulatie waargenomen.

De gemiddelde totale klaring bedraagt 120 ml/min.

De gemiddelde renale klaring bedraagt 110 ml/min.; de uitscheiding gebeurt vrijwel uitsluitend via niermechanismen, voornamelijk glomerulaire filtratie.

Ouderen:

Van meer dan 6.400 volwassenen die in klinische onderzoeken met cefepim zijn behandeld, was 35% 65 jaar en ouder, terwijl 16% 75 jaar en ouder was. Tijdens klinische onderzoeken waarbij ouderen de gebruikelijke aanbevolen dosis voor volwassenen kregen, waren de klinische werkzaamheid en het veilige gebruik vergelijkbaar met deze die werden waargenomen bij jongere volwassen patiënten, behalve wanneer ze een nierfunctiestoornis hadden. Gezonde vrijwilligers van 65 jaar en ouder die één i.v. dosis van 1 g cefepim toegediend kregen, hadden een hogere AUC-waarde en lagere waarden voor renale klaring ten opzichte van gezonde vrijwilligers die jonger waren. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis wordt een aanpassing van de dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis:

De farmacokinetiek van cefepim is ongewijzigd bij patiënten met een leverfunctiestoornis die één dosis van 1 g toegediend kregen. Daarom is het niet nodig om de dosering van cefepim te wijzigen, tenzij de patiënt ook een nierfunctiestoornis heeft.

De farmacokinetiek van cefepim is bij patiënten met mucoviscidose niet klinisch significant gewijzigd.

Nierfunctiestoornis:

Onderzoeken bij personen met een variabele graad van nierinsufficiënte hebben uitgewezen dat de eliminatiehalfwaardetijd beduidend langer is. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis bestaat er een lineair verband tussen de individuele klaring van het lichaam en de creatinineklaring. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij dialysepatiënten bedraagt 13 uur (hemodialyse) en 19 uur bij continue ambulante peritoneale dialyse.

Pediatrische populatie:

De farmacokinetiek met betrekking tot enkelvoudige en meerdere doses van cefepim is geëvalueerd bij patiënten van 2 maanden tot 16 jaar die met een i.v. infuus doses van 50 mg/kg toegediend kregen; meerdere doses werden elke 8 of 12 uur over een periode van minstens 48 uur toegediend.

De gemiddelde plasmaconcentraties van cefepim na de eerste dosis waren vergelijkbaar met deze bij steady-state en een lichte accumulatie werd waargenomen bij toediening van bijkomende doses.

De waarden van de overige farmacokinetische parameters bij zuigelingen en kinderen, bepaald na de eerste dosis en ook bij steady-state, verschilden niet, ongeacht het doseringsschema (elke 12 uur of elke 8 uur). Er waren geen verschillen in de farmacokinetische waarden, ook niet tussen patiënten van verschillende leeftijden en ook niet tussen mannen en vrouwen.

Na toediening van één i.v. dosis bedroeg de gemiddelde totale klaring door het lichaam 3,3 ml/min./kg en het distributievolume bedroeg 0,3 l/kg. De totale gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 1,7 uur. De hoeveelheid cefepim die ongewijzigd in urine kon worden teruggewonnen, bedroeg 60,4% van de toegediende dosis en de eliminatie gebeurde voornamelijk door renale klaring met een gemiddelde waarde van 2,0 ml/min./kg.

Cefepimconcentraties in de cerebrospinale vloeistof ten opzichte van deze in plasma worden gegeven in de hierboven vermelde tabel 'Gemiddelde plasmaconcentraties (PL), concentraties in cerebrospinale vloeistof (CSV) en verhouding CSV/PL van cefepim'.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit. Carcinogeniciteitsonderzoeken op lange termijn zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Net zoals voor de meeste bèta-lactamantibiotica mogen cefepimoplossingen niet worden toegevoegd aan oplossingen op basis van metronidazol of netilmicinesulfaat, omdat deze fysisch en chemisch niet verenigbaar zijn.

Als echter een gelijktijdige behandeling geïndiceerd is, moeten beide antibiotica afzonderlijk worden toegediend.

Waarschuwing:

Deze oplossingen zijn onverenigbaar met aminofylline.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon vóór opening

2 jaar

Na reconstitutie/verduunning

De cefepim-oplossingen moeten onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt.

Chemische en fysische in-use stabiliteit is vastgesteld gedurende twee uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaarduur en -condities bij gebruik en is normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verduunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cefepim Fresenius Kabi 1 g: type III of type II glazen injectieflacon van 15 ml of 20 ml met chloorbutylrubberen stop met 1 g cefepim.

Cefepim Fresenius Kabi 2 g: type III of type II glazen injectieflacon van 15 ml of 20 ml met chloorbutylrubberen stop met 2 g cefepim.

Verpakkingsgrootten:

1 injectieflacon

10 injectieflacons

50 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening wordt aanbevolen de parenterale oplossingen te inspecteren om zeker te zijn dat ze geen deeltjes bevatten.

Tijdens het bewaren kan het zijn dat de oplossing van kleur verandert (van kleurloos naar geelbruin) zonder dat dit enige invloed heeft op de kracht van het product.

Verenigbaarheden

Cefepim is compatibel met de volgende oplosmiddelen en oplossingen: 0,9% natriumchloride (met of zonder 5% dextrose), 10% dextrose, Ringer's oplossing (met of zonder 5% dextrose), M/6 natriumlactaat.

Instructies voor reconstitutie

Reconstitueer, voor **directe** intraveneuze toediening, Cefepim Fresenius Kabi met steriel water voor injectie, 5% dextrose-injectie of 0,9% natriumchloride bij het volume dat in onderstaande tabel 'Bereiding van oplossingen van cefepim' wordt vermeld.

Reconstitueer, voor intraveneuze **infusie**, de cefepimoplossing van 1 g of 2 g, zoals hierboven vermeld voor directe intraveneuze toediening, en voeg een voldoende hoeveelheid van de resulterende oplossing toe aan een container met een van de compatibele i.v. vloeistoffen.

Bereiding van oplossingen van cefepim

Dosering en toedieningsweg	Volume van oplosmiddel dat moet worden toegevoegd (ml)	Beschikbaar volume van de injectieflacon, bij benadering (ml)	Concentratie van cefepim, bij benadering (mg/ml)
i.v.			
injectieflacon van 1 g	10	11,4	90
injectieflacon van 2 g	10	12,8	160

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland bv
Amersfoortseweg 10 E
3712BC Huis ter Heide

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 102543
In het register ingeschreven onder RVG 102544

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/08/2010
Datum van laatste verlenging: 1 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 21 november 2018