

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefepime-MIP 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Cefepime-MIP 2 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefepime-MIP 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Elke injectieflacon bevat cefepime-dihydrochloridemonohydraat equivalent aan 1 g cefepime.

Cefepime-MIP 2 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Elke injectieflacon bevat cefepime-dihydrochloridemonohydraat equivalent aan 2 g cefepime.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Wit tot lichtgeel poeder.

De pH van de gereconstitueerde oplossing is 4,0-7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefepime-MIP is aangewezen bij de behandeling van onderstaande ernstige infecties die worden veroorzaakt door ziekteverwekkers die gevoelig zijn voor cefepime (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar en met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg:

- Longontsteking
- Gecomplieerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis)
- Gecomplieerde intra-abdominale infecties
- Peritonitis samenhangend met dialyse bij patiënten met CAPD

Voor volwassenen:

- Acute galweginfecties

Voor kinderen van 2 maanden tot 12 jaar oud en een lichaamsgewicht ≤ 40 kg:

- Longontsteking
- Gecomplieerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis)
- Bacteriële meningitis (zie rubriek 4.4)

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

Cefepime kan worden gebruikt voor de empirische behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 maanden tot 12 jaar met febrile neutropenie waarvan de vermoedelijke oorzaak een bacteriële infectie is. Bij patiënten met een hoog risico van ernstige infecties (bijv. patiënten met recente beenmergtransplantatie, lage bloeddruk tijdens onderzoek, onderliggende hematologische maligniteit of langdurige neutropenie), is antimicrobiële monotherapie mogelijk niet geschikt. Er bestaan onvoldoende gegevens om de doeltreffendheid van cefepime-monotherapie bij dergelijke patiënten te onderbouwen. Een combinatietherapie met een aminoglycoside- of glycopeptide-antibioticum kan aan te bevelen zijn. Hierbij moet rekening worden gehouden met het individuele risicoprofiel van de patiënt.

Cefepime moet samen met andere antibacteriële middelen worden toegediend wanneer het mogelijke bereik van ziekteverwekkende bacteriën niet binnen zijn werkingspectrum valt.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Na reconstitutie kan cefepime intraveneus worden toegediend als een trage injectie over een periode van 3 tot 5 minuten of als een korte infusie over een periode van 30 min.

De dosering en wijze van toediening worden gebaseerd op de aard en ernst van infectie, de vatbaarheid van de ziekteverwekker, de nierfunctie en de algemene toestand van de patiënt.

Dosering bij patiënten met normale nierfunctie:

Volwassenen en adolescenten boven 40 kg lichaamsgewicht (ongeveer ouder dan 12 jaar):

Eenmalige doseringen en doseringsinterval	
<i>Ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriëmie • Longontsteking • Gecompliceerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis) • Acute galweginfecties 	<i>Zeer ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Gecompliceerde intra-abdominale infecties • Empirische behandeling van patiënten met febriele neutropenie
2,0 g om de 12 uur	2,0 g om de 8 uur

Zuigelingen en kinderen (van 1 maand tot 12 jaar en/of met een gewicht \leq 40 kg, met normale nierfunctie)

Eenmalige doseringen (mg/kg lichaamsgewicht), doseringsinterval en behandelduur		
	<i>Ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Longontsteking • Gecompliceerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis) 	<i>Zeer ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriëmie • Bacteriële meningitis • Empirische behandeling van patiënten met febriele neutropenie
<i>Kinderen ouder dan 2 maanden, lichaamsgewicht \leq 40 kg:</i>	50 mg/kg om de 12 uur <i>Ernstigere infecties:</i> 50 mg/kg om de 8 uur gedurende 10 dagen	50 mg/kg om de 8 uur gedurende 7-10 dagen
<i>Zuigelingen 1 tot minder dan 2 maanden:</i>	30 mg/kg om de 12 uur <i>Ernstigere infecties:</i> 30 mg/kg om de 8 uur gedurende 10 dagen	30 mg/kg om de 8 uur gedurende 7-10 dagen

De ervaring met zuigelingen jonger dan 2 maanden is beperkt. Doseringsaanbevelingen van 30 mg/kg om de 12 of 8 uur zijn afgeleid van farmacokinetische gegevens van kinderen ouder dan 2 maanden en worden geschikt geacht voor zuigelingen van 1 tot minder dan 2 maanden.

Voor kinderen met een gewicht > 40 kg gelden de doseringsaanbevelingen voor volwassenen.

Voor patiënten ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht < 40 kg gelden de doseringsaanbevelingen voor jongere patiënten met een lichaamsgewicht < 40 kg.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 2 g om de 8 uur zoals voor volwassenen mag niet worden overschreden.

Dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosering van cefepime worden aangepast om de trage nieruitscheiding te compenseren.

Volwassenen en adolescenten (>12 jaar en lichaamsgewicht boven 40 kg): Voor patiënten met een beperkte tot matige nierfunctiestoornis wordt een startdosering van 2,0 g cefepime aanbevolen.

De volgende tabel bevat de verdere onderhoudsdosering:

Creatinineklaring [ml/min]	Aanbevolen onderhoudsdosering: Eenmalige doseringen en interval van toediening	
	<i>Ernstige infecties:</i>	<i>Zeer ernstige infecties:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriëmie • Longontsteking • Gecompliceerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis) • Acute galweginfecties 	<ul style="list-style-type: none"> • Gecompliceerde intra-abdominale infecties • Empirische behandeling van patiënten met febrile neutropenie
> 50 (gebruikelijke dosering, geen aanpassing vereist)	2 g om de 12 uur	2 g om de 8 uur
30-50	2 g om de 24 uur	2 g om de 12 uur
11-29	1 g om de 24 uur	2 g om de 24 uur
≤ 10	0,5 g om de 24 uur	1 g om de 24 uur

Dialysepatiënten:

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan wordt ongeveer 68% van de totale hoeveelheid cefepime die bij aanvang van de dialyse aanwezig is in het lichaam, geëlimineerd tijdens een dialyseperiode van 3 uur. Uit farmacokinetische modelvorming blijkt dat bij deze patiënten een vermindering van de dosis noodzakelijk is. De volgende dosering wordt aanbevolen:

Ladingsdosis van 1 g op de eerste dag van behandeling met cefepime gevolgd door 500 mg per dag erna, behalve voor febrile neutropenie, waarvoor de aanbevolen dosering 1 g per dag bedraagt.

Op dagen waarop dialyse plaatsvindt, moet cefepime na de dialyse worden toegediend. Indien mogelijk moet cefepime elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Bij patiënten die continue ambulatoire peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan wordt de volgende dosering aanbevolen:

- 1 g cefepime om de 48 uur bij ernstige infecties (bacteriëmie, longontsteking, gecompliceerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis), acute galweginfecties)
- 2 g cefepime om de 48 uur bij zeer ernstige infecties (abdominale infecties, peritonitis, empirische behandeling van patiënten met febrile neutropenie)

Zuigelingen van 1 maand en kinderen tot 12 jaar met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg

Een dosering van 50 mg/kg voor patiënten tussen 2 maanden en 12 jaar (zie rubriek 5.2) en een dosering van 3 mg/kg voor zuigelingen van 1 tot 2 maanden is vergelijkbaar met een dosering van 2 g voor volwassenen, met inbegrip van dezelfde verlenging van doseringsintervallen als in onderstaande tabel.

Kinderen van 2 maanden met lichaamsgewicht tot 40 kg (ongeveer 12 jaar)

Eenmalige doseringen (mg/kg lichaamsgewicht) en doseringsinterval		
Creatinineklaring [ml/min]	<i>Ernstige infecties:</i>	<i>Zeer ernstige infecties:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Longontsteking • Gecompliceerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriëmie • Bacteriële meningitis • Empirische behandeling van patiënten met febrile neutropenie
> 50 (gebruikelijke dosering, geen aanpassing vereist)	50 mg/kg om de 12 uur	50 mg/kg om de 8 uur
30-50	50 mg/kg om de 24 uur	50 mg/kg om de 12 uur
11-29	25 mg/kg om de 24 uur	50 mg/kg om de 24 uur
≤ 10	12,5 mg/kg om de 24 uur	25 mg/kg om de 24 uur

Zuigelingen van 1 tot minder dan 2 maanden

Eenmalige doseringen (mg/kg lichaamsgewicht) en doseringsinterval		
Creatinineklaring [ml/min]	<i>Ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none">• Longontsteking• Gecompliceerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis)	<i>Zeer ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none">• Bacteriëmie• Bacteriële meningitis• Empirische behandeling van patiënten met febrile neutropenie
> 50 (gebruikelijke dosering, geen aanpassing vereist)	30 mg/kg om de 12 uur	30 mg/kg om de 8 uur
30-50	30 mg/kg om de 24 uur	30 mg/kg om de 12 uur
11-29	15 mg/kg om de 24 uur	30 mg/kg om de 24 uur
≤ 10	7,5 mg/kg om de 24 uur	15 mg/kg om de 24 uur

Leverfunctiestoornis:

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten:

Aangezien oudere patiënten een verhoogd risico hebben van een verminderde nierfunctie, moet de dosering behoedzaam worden gekozen en moet de nierfunctie van de patiënt worden gecontroleerd. Bij een verminderde nierfunctie wordt een doseringsaanpassing aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Behandelduur

De behandeling duurt doorgaans 7 tot 10 dagen. Doorgaans wordt Cefepime per behandeling minimaal 7 dagen en maximaal 14 dagen toegediend. Voor empirische behandeling van febrile neutropenie is de gebruikelijke behandelduur 7 dagen of tot de neutropenie is verdwenen.

Wijze van toediening

Na gepaste reconstitutie mag cefepime worden toegediend via **rechtstreekse intraveneuze injectie** over een periode van 3 tot 5 minuten of geïnjecteerd in de buis van een toedieningsset terwijl de patiënt een verenigbare intraveneuze vloeistof krijgt of via **intraveneuze infusie** gedurende 30 minuten. Voor onverenigbaarheid en instructies over reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubrieken 6.2 en 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).

Door het gehalte aan L-arginine wordt dit product voorts afgeraden voor patiënten die overgevoelig zijn voor L-arginine en lijden aan acidose. Voorzichtig is derhalve geboden in gevallen van hyperkaliëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Overgevoelighedsreacties

Net zoals bij alle bèta-lactam-antibiotica zijn gevallen gerapporteerd van ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties. In het geval van ernstige overgevoelighedsreacties moet de behandeling met cefepime onmiddellijk worden onderbroken en moeten geschikte spoedmaatregelen worden gestart. Vóór aanvang van de behandeling moet nauwgezet informatie worden ingewonnen om te bepalen of de patiënt eerdere overgevoelighedsreacties vertoonde voor cefepime, bèta-lactams of andere geneesmiddelen. In 10% van de gevallen is sprake van kruisreactiviteit tussen overgevoeligheid voor penicilline en cefalosporines.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van cefepime bij patiënten met een verleden van astma of allergische diathese. De patiënt moet tijdens de eerste toediening nauwgezet worden gecontroleerd. 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 pathoëen al is vastgelegd en bekend is dat het gevoelig is of dat er een zeer groot vermoeden is dat het (de) meest waarschijnlijke pathoë(e)n(en) geschikt zou(den) zijn voor behandeling met cefepim (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) of andere aandoeningen die de nierfunctie nadelig kunnen beïnvloeden, moet de dosering van cefepime 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 cefepime 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 cefepimedoseringen werden overschreden. Doorgaans verdwenen de symptomen van neurotoxiciteit na stopzetting van cefepime en/of hemodialyse. Enkele gevallen kenden evenwel een fatale afloop.

De nierfunctie moet nauwgezet worden gecontroleerd indien geneesmiddelen met nefrotoxisch potentieel zoals aminoglycosiden en krachtige diuretica samen met cefepime worden toegediend.

Bijzondere voorzorgen bij gebruik

Diarree door *Clostridium difficile* (CDAD) is gerapporteerd bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder cefepime, 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.

Net zoals bij andere antibiotica kan het gebruik van cefepime leiden tot een wildgroei van niet-gevoelige organismen. Indien superinfectie optreedt tijdens de behandeling, moeten passende maatregelen worden getroffen.

Geriatrisch gebruik

Van de meer dan 6400 volwassenen die in klinische studies met cefepime 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 - Dosering en toediening en 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

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 Bijwerkingen en 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). 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 cefepime kregen (zie rubriek 4.8 - Bijwerkingen).

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

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Positieve antiglobulinetesten zonder hemolyse zijn vastgesteld bij patiënten die cefepime tweemaal per dag kregen (zie rubriek 4.8).

Het resultaat van de glucosebepaling van urine kan vals positief zijn. Om die reden wordt de glucose-oxidase methode aangeraden.

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 evenwel 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

Cefepime wordt in zeer lage concentraties uitgescheiden in 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 evenwel beïnvloeden (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën, volgens systeemorgaanklasse, MedDRA-terminologie 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.

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

Systeemorgaanklasse	Frequentie	MedDRA-term
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Soms	Orale candidiase, vaginale infectie

	Zelden	Candidiase
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Soms Niet bekend	Antiglobulinetest positief Protrombinetijd verlengd, gedeeltelijke tromboplastinetijd verlengd, anemie, eosinofilie Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie Aplastische anemie ^a , hemolytische anemie ^a , agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden Niet bekend	Anafylactische reactie, angio-oedeem Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Vals positieve urineglucose
Psychische stoornissen	Niet bekend	Verwarring, hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms Zelden Niet bekend	Hoofdpijn Convulsie, paresthesie, dysgeusie, duizeligheid Coma, stupor, encefalopathie, gewijzigde staat van bewustzijn, myoclonus
Bloedvataandoeningen	Vaak Zelden Niet bekend	Flebitis op de plaats van infusie Vaatverwijding Bloeding ^a
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Dyspneu
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak Soms Zelden Niet bekend	Diarree Pseudomembraneuze colitis, colitis, nausea, braken Buikpijn, verstopping Maag-darmstelselaandoening
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Alanine-aminotransferase toegenomen, Aspartaataminotransferase toegenomen, Bloedbilirubine toegenomen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Uitslag Erytheem, urticaria, pruritus Toxische epidermale necrolyse ^a , Stevens-Johnson-syndroom ^a , multiforme erytheem ^a
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms Niet bekend	Bloedureum toegenomen, bloedcreatinine toegenomen Nierfalen, toxische nefropathie ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Genitale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms Zelden	Reactie op de plaats van infusie, pijn op de plaats van injectie, ontsteking op de plaats van injectie Koorts, ontsteking op de plaats van infusie Rillingen
Onderzoeken	Vaak	Alkalinefosfatase toegenomen

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

Pediatrie patiënten Het veiligheidsprofiel van cefepime bij zuigelingen en kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Uitslag was bij klinische onderzoeken de vaakst gemelde bijwerking die in verband wordt gebracht met cefepime.

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 cefepime 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 - Dosering en toediening en 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). 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: Cefalosporines van de vierde generatie, ATC-code: J01DE01

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van cefepime is gebaseerd op de remming van bacteriële celwandsynthese (tijdens de groeifase), door remming van penicillinebindende eiwitten (PBP's) bijv. transpeptidasen. Het geneesmiddel werkt als bactericide.

PD/PK-verband

Doeltreffendheid hangt grotendeels af van de tijdsduur waarin geneesmiddelniveaus de minimale remmende concentratie (MIC) van de betrokken ziekteverwekker overschrijden.

Resistentiemechanisme

Cefepime heeft een lage affiniteit voor chromosomaal gecodeerde bèta-lactamasen en is uiterst resistent voor hydrolyse door de meeste bèta-lactamasen.

Bacteriële resistentie voor cefepime kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- verminderde affiniteit van penicillinebindende eiwitten voor cefepime,
- productie van β -lactamasen die cefepime doeltreffend kunnen hydrolyseren (bijv. diverse "extended-spectrum" en "chromosomally-mediated" β -lactamasen),
- ondoordringbaarheid van de buitenmembraan, waardoor de toegang van cefepime tot penicillinebindende eiwitten in gramnegatieve organismen is beperkt, effluxpompen voor actieve bestanddelen.

Er bestaat een gedeeltelijke of volledige kruisresistentie tussen cefepime en andere cefalosporinen en penicillinen.

Cefepimetesten worden uitgevoerd met behulp van standaardverdunningsreeksen. De volgende minimale remmende concentraties zijn vastgelegd voor gevoelige en resistente ziektekiemen:

Aanbevelingen van EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breekpunten (2014-01-01)

Ziekteverwekker	gevoelig	resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	noot ²	noot ²

<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G	noot ³	noot ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ⁴	> 2 mg/l
Viridans groep streptococci	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l ⁴	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
PK/PD (niet-soortgebonden) breekpunten ⁵	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 Breekpunten hebben betrekking op behandeling met hoge doseringen.
- 2 De vatbaarheid van staphylococci voor cephalosporinen is afgeleid uit de cefoxitinevatbaarheid behalve voor ceftazidime, cefixime en ceftibuten, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt voor staphylococcusinfecties.
- 3 De vatbaarheid van streptococcus groepen A, B, C en G voor cefalosporines is afgeleid uit de benzylpenicillinevatbaarheid.
- 4 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.
- 5 De breekpunten zijn van toepassing op een dagelijkse intraveneuze dosering van 2 g x 2 en een hoge dosering van minstens 2 g x 3.

Vatbaarheid

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.

Cefepime is doorgaans werkzaam tegen de volgende micro-organismen *in vitro* (status: december 2012).

Vaak gevoelige soorten
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incl. penicillineresistente stammen) ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
<i>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen tijdens gebruik
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aerobe gramnegatieve 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
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillineresistent)
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe micro-organismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Op het tijdstip van publicatie van deze tabel waren er geen actuele gegevens beschikbaar. Vatbaarheid 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 farmacokinetische eigenschappen van cefepime zijn lineair binnen het bereik van 250 mg tot 2 g i.v.. Zij veranderen niet naargelang de behandelduur.

Absorptie

Na intraveneuze toediening van 2 g gedurende 30 minuten aan gezonde vrijwilligers bedroegen de piekplasmaconcentraties (C_{max}) 126 - 193 µg/ml.

Distributie

Cefepime wordt goed verspreid in lichaamsvloeistoffen en -weefsels. Binnen het bereik van 250 mg tot 2 g varieert de relatieve weefselverspreiding van cefepime niet in relatie tot de toegediende dosering. Het gemiddelde distributievolume in evenwichtstoestand bedraagt 18 l. Er is geen bewijs van enige opstapeling bij gezonde personen die gedurende 9 dagen om de 8 uur doseringen t.e.m. 2 g iv krijgen. De serumeiwitbinding van cefepime is < 19% en niet afhankelijk van serumconcentraties. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur.

Biotransformatie

Cefepime wordt in geringe mate gemetaboliseerd. Het belangrijkste urinaire metaboliet is N-methylpyrrolidineoxide, een tertiair amine, dat slechts goed is voor ongeveer 7% van de dosering.

Eliminatie

De gemiddelde totale lichaamsklaring is 120 ml/min. De gemiddelde nierklaring van cefepime is 110 ml/min. Hieruit blijkt dat cefepime bijna uitsluitend wordt geëlimineerd via niermechanismen, voornamelijk door glomerulaire filtratie. In de urine wordt ongeveer 85% van de cefepimedosering onveranderd teruggevonden. Dit leidt tot hoge cefepimeconcentraties in de urine. Na intraveneuze toediening van 500 mg cefepime was cefepime na respectievelijk 12 uur en 16 uur niet langer waarneembaar in plasma en urine.

Oudere patiënten:

Distributie van cefepime is getest bij oudere mannelijke en vrouwelijke patiënten (> 65 jaar). De veiligheid en doeltreffendheid bij oudere patiënten is vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij oudere patiënten zijn

evenwel een beperkte verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd en lagere nierklaringswaarden vastgesteld. Doseringaanpassing is vereist indien er gelijktijdig sprake is van een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening "Volwassenen met een nierfunctiestoornis" en 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik "Oudere patiënten").

Pediatrische patiënten:

De farmacokinetische eigenschappen met betrekking tot eenmalige en meervoudige doses van cefepime zijn geëvalueerd bij patiënten tussen 2 maanden en 16 jaar die via intraveneuze infusie doseringen van 50 mg/kg kregen. Meervoudige doses werden toegediend om de 8 of 12 uur en dit over een periode van minstens 48 uur.

De gemiddelde plasmaconcentraties van cefepime na de eerste dosis waren vergelijkbaar met die in evenwichtstoestand en een beperkte opstapeling werd vastgesteld bij toediening van extra doses. De waarden van de andere farmacokinetische parameters bij zuigelingen en kinderen werden allebei bepaald na de eerste dosis en in evenwichtstoestand en bleven hetzelfde, ongeacht het doseringsschema (om de 12 uur of om de 8 uur. Er waren noch bij de patiënten van verschillende leeftijden, noch tussen jongens en meisjes verschillen in farmacokinetische waarden.

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis bedroeg de gemiddelde totale lichaamsklaring 3,3 ml/min/kg en het distributievolume 0,3 l/kg. De totale gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was 1,7 uur. De proportie cefepime die onveranderd werd teruggevonden in de urine bedroeg 60,4% van de toegediende dosis en nierklaring was de voornaamste eliminatieweg met een gemiddelde waarde van 2,0 ml/min/kg.

Nierfunctiestoornis:

Uit onderzoeken bij personen met diverse graden van nierinsufficiëntie blijkt een aanzienlijke verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd. Er bestaat een lineair verband tussen de individuele lichaamsklaring en de creatinineklaring bij personen met een nierstoornis.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij dialysepatiënten bedraagt 13 uur (hemodialyse) en 19 uur voor continue ambulatoire peritoneale dialyse.

Leverfunctiestoornis

Bij de toediening van een eenmalige dosis van 1 g blijven de kinetische eigenschappen van cefepime ongewijzigd bij patiënten met cystische fibrose en slechte leverwerking. Een doseringaanpassing is dan ook niet nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel er geen langlopende dierenonderzoeken zijn uitgevoerd om het kankerverwekkende potentieel te evalueren, blijkt uit *in vivo*- en *in vitro*-testen dat cefepime niet genotoxisch is.

Onderzoeken bij dieren tonen aan dat dagelijkse doseringen t.e.m. tienmaal de aanbevolen dosering voor mensen geen directe of indirecte schadelijke effecten hebben op de voortplanting, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de duur van de dracht of peri-/postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cefepime-MIP-oplossingen mogen **niet** worden gemengd met de volgende antibiotica: metronidazole, vancomycine, gentamicine, tobramycinesulfaat en netilmicinesulfaat, omdat er fysische of chemische gevallen van onverenigbaarheid kunnen ontstaan. Indien een gelijktijdige behandeling aangewezen is, moeten deze middelen afzonderlijk worden toegediend.

Elke moederoplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes.

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

6.3 Houdbaarheid

27 maanden

Houdbaarheid van de bereide oplossing

De chemische en fysieke stabiliteit van de bereide oplossing is aangetoond voor 2 uur bij 25 °C en voor 24 uur bij 2-8 °C. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Voor bewaarcondities na reconstitutie, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cefepime-MIP 1 g wordt verstrekt in glazen injectieflacons van type I van 15 ml met stopper van broombutylrubber en flip-off dop, met daarin een wit tot lichtgeel poeder.
Cefepime-MIP 2 g wordt verstrekt in glazen injectieflacons van type II van 50 ml met stopper van broombutylrubber en flip-off dop.

Verpakkingsgrootten: Verpakkingen met 1, 5 of 10 injectieflacons.
Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze injectie

De inhoud van de injectieflacon wordt opgelost in 10 ml oplosmiddel zoals aangegeven in onderstaande tabel. De bereide oplossing wordt langzaam ingespoten over een periode van 3 tot 5 minuten - rechtstreeks in een ader of rechtstreeks in de canule van een infusiesysteem terwijl de patiënt een infusie krijgt met een verenigbare intraveneuze oplossing.

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze infusie

Reconstitueer voor intraveneuze infusie de cefepime-oplossing van 1 g of 2 g, zoals hiervoor vermeld voor rechtstreekse intraveneuze toediening. Voeg de vereiste hoeveelheid van de resulterende oplossing in een houder met een van de verenigbare intraveneuze vloeistoffen (aanbevolen eindvolume: rond 40-50 ml). De bereide oplossing moet worden toegediend over een periode van ongeveer 30 minuten.

De volgende tabel omvat instructies voor reconstitutie:

Dosering en wijze van toediening	Oplosmiddel toegevoegd [ml]	Resultierend volume [ml]	Concentratie (ongeveer, in mg/ml)
1 g iv	10,0	11,4	90
2 g iv	10,0	12,8	160

Verenigbaarheid met intraveneuze vloeistoffen

De volgende oplosmiddelen zijn geschikt voor bereiding van de oplossing:

- water voor injecties
- glucose-oplossing 50 mg/ml (5%)
- natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%).

De reconstitutie/verdunding moet plaatsvinden onder aseptische omstandigheden. Voeg het aanbevolen volume reconstitutieoplossing toe en schud zachtjes tot de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Restjes van de oplossing moeten worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Zie 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

Controleer de injectieflacon vóór gebruik. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze vrij van zichtbare deeltjes is.

Gebruik enkel heldere oplossingen.

Net zoals andere cefalosporines kunnen cefepime-oplossingen een geel tot geelbruine kleur krijgen, afhankelijk van de bewaaromstandigheden. Dit heeft evenwel geen negatieve invloed op de werking van het product.

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

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Duitsland
tel. 0049 (0) 6842 9609 0
fax 0049 (0) 6842 9609 355

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

Cefepime-MIP 1 g: RVG 113862
Cefepime-MIP 2 g: RVG 113863

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2015
Datum van laatste verlenging: 27 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 9 mei 2019